



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

**Cardiopatía de la Fibrosis Quística: Estudio descriptivo y de
posibles factores asociados. Una forma nueva de enfermedad
de Keshan**

TESIS DOCTORAL

Lorena Ruiz Bautista

Madrid 2012

Memoria de investigación presentada por

Lorena Ruiz Bautista

Para optar al grado de

Doctora en Medicina

Por la Universidad Autónoma de Madrid

Trabajo dirigido por:

Dr. Javier Segovia Cubero

Profesor Asociado, Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Responsable Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante

Servicio de Cardiología. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

y por

Dr. Luis A. Alonso-Pulpón Rivera

Profesor Titular, Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Servicio de Cardiología.

Hospital Puerta de Hierro Majadahonda

La presente tesis ha sido realizada en el Servicio de cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda en colaboración con las Unidades de Fibrosis Quística del adulto de los hospitales universitarios La Paz, Ramón y Cajal, La Princesa y Doce de Octubre, todos ellos de Madrid, y la Unidad de Análisis de Elementos Traza del laboratorio de bioquímica clínica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid



**Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda**
Comunidad de Madrid



**Hospital Universitario
de La Princesa**
Comunidad de Madrid



**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**
Comunidad de Madrid



**Hospital Universitario
12 de Octubre**
Comunidad de Madrid



**Hospital Universitario
La Paz**
Comunidad de Madrid



**Hospital Clínico
San Carlos**
Comunidad de Madrid

Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa.

Mahatma Gandhi

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo expresar mi más profundo y sincero agradecimiento al Dr. Pulpón y al Dr. Segovia, por haberme brindado la oportunidad excepcional de realizar este trabajo durante mi residencia. Mi agradecimiento al Dr. Segovia en particular por haber creído en mí desde el inicio, por animarme a seguir luchando en los momentos más duros y por enseñarme que la clave de un buen resultado es, a parte de un trabajo bien organizado y de ser perseverante, tener fe en lo que se cree y perseguirlo con todas tus fuerzas, levantándote tantas veces como las que te caes.

Gracias a los componentes del Tribunal, que tan amablemente han colaborado en el día de la lectura de mi tesis; es un gran honor para mí compartir con ellos este trabajo.

Agradezco al Dr. García Pavía su ayuda y apoyo en todo momento, sobre todo en las primeras fases del proyecto cuando se tuvo que generar un protocolo inicial y gracias a él nos pusimos en contacto con la primera Unidad de Fibrosis Quística de Madrid.

Mención especial a la Dra. Mingo, por su intensa y constante colaboración durante todo el tiempo que ha transcurrido desde que empezamos este estudio, por su eficiente y ejemplar trabajo, su impecable ayuda, sus consejos y su cálida cercanía en todo momento.

Agradecer también las colaboraciones del Dr. Pastrana en el sector de resonancia cardiaca, de la Dra. Salas en la anatomía patológica y de la Dra. Millán en la estadística.

Este proyecto no hubiera sido posible sin el impecable trabajo de los médicos responsables de las unidades de Fibrosis Quística de Madrid, que por orden cronológico de incorporación al estudio han sido: la Dra. Prados, la Dra. Girón, el Dr. Máiz y la Dra. Martinez. Ellos constituyen la piedra angular de nuestro proyecto y han demostrado una

calidad profesional y humana sin límites. Gracias a la Dra. González Estecha por su dedicación y su excelente trabajo en la parte correspondiente a los elementos traza y en especial al Selenio.

Mi agradecimiento también al personal técnico y de enfermería que tan bien han colaborado con nosotros: Isabel, Dulce, Ana y Ariadna.

Gracias a la Dra. García – Cosío, gracias Lola, por sus consejos tan cercanos, por su apoyo a la hora de afrontar la tesis, por sus palabras de aliento cuando más se necesitan.

Y por último pero no por ello menos importante, gracias a mi familia, gracias mamá y papá, no sólo por vuestro apoyo constante e incondicional durante todo este tiempo de trabajo, sino por haber aguantado mis enfados y frustraciones durante las épocas de mayor estrés. Gracias por educarme con el ejemplo desde que tengo uso de razón, por enseñarme que hay que trabajar y esforzarse cada día por mejorar como persona, por realizar un buen trabajo y por hacer felices a los que te rodean. Gracias por regalarme a diario esas cantidades industriales de cariño y amor, por haberme ayudado a ser como soy y por una de vuestras mejores enseñanzas: el mejor resultado de todo lo que hacemos es la ilusión que ponemos en “el durante” y la satisfacción que se halla en “el después”.

Una vez más, gracias a todos vosotros, gracias de veras...con todo mi corazón.

Este trabajo ha sido realizado gracias a financiación procedente de la Federación Española de Fibrosis Quística, que le concedió “BECA PABLO MOTOS 2010” al mejor proyecto de investigación relacionado con dicha enfermedad.

Presentaciones a Congresos derivadas de este trabajo

2012 Congress of the European Society of Cardiology, Munich, Germany, Aug/2012

Left heart disease in cystic fibrosis: does selenium play a role?

L. Ruiz Bautista¹, S. Mingo¹, V. Monivas¹, J. Segovia¹, C. Prados², L. Maiz³, R. Giron⁴, MT. Martinez⁵, M. Gonzalez Estecha⁶, LA. Alonso Pulpon¹ - (1) University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Department of Cardiology, Madrid, Spain (2) University Hospital La Paz, Madrid, Spain (3) University Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain (4) University Hospital La Princesa, Madrid, Spain (5) University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain (6) Hospital Clinic San Carlos, Madrid, Spain. European Society of Cardiology. Munich 2012.

Study of left myocardial function in cystic fibrosis; classic parameters and strain new values. S. Mingo¹, L. Ruiz Bautista¹, V. Monivas Palomero¹, C. Prados², L. Maiz³, R. Giron⁴, M. Martinez⁵, MA. Caverio Gibanel¹, J. Segovia¹, L. Pulpon¹ - (1) University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Department of Cardiology, Madrid, Spain (2) University Hospital La Paz, Madrid, Spain (3) University Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain (4) University Hospital La Princesa, Madrid, Spain (5) University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. European Society of Cardiology. Munich 2012.

Advanced left heart disease in cystic fibrosis: a distinct form of cardiomyopathy.

L. Ruiz Bautista¹, J. Segovia¹, C. Salas², C. Prados³, L. Maiz⁴, R. Giron⁵, MT. Martinez⁶, S. Mingo¹, J. Mirelis¹, LA. Alonso Pulpon¹ - (1) University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Department of Cardiology, Madrid, Spain (2) University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Department of Pathology, Madrid, Spain (3) University Hospital La Paz, Madrid, Spain (4) University Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain (5) University Hospital La Princesa, Madrid, Spain (6) University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. European Society of Cardiology. Munich 2012.

Prevalence of cardiomyopathy in an unselected population of adult patients with cystic fibrosis. L. Ruiz Bautista¹, J. Segovia¹, C. Prados², L. Maiz³, R. Giron⁴, MT. Martinez⁵, M. Gonzalez Estecha⁶, S. Mingo¹, M. Pastrana⁷, LA. Alonso Pulpon¹ - (1) University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Department of Cardiology, Madrid, Spain (2) University Hospital La Paz, Madrid, Spain (3) University Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain (4) University Hospital La Princesa, Madrid, Spain (5) University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain (6) Hospital Clinic San Carlos, Madrid, Spain (7) University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain. European Society of Cardiology. Munich 2012.

**2012 Congress of the American Heart Association, Los Angeles, U.S.A.
Nov/2012**

What About A Distinct Form Of Advanced Cardiomyopathy In

Mucoviscidosis? Javier Segovia, Lorena Ruiz Bautista, Clara Salas, Univ Hosp Puerta de Hierro, Madrid, Spain; Luis Máiz, Univ Hosp Ramón y Cajal, Madrid, Spain; Rosa Girón, Univ Hosp La Princesa, Madrid, Spain; Concepción Prados, Univ Hosp La Paz, Madrid, Spain; Maria Teresa Martinez, Univ Hosp Doce de Octubre, Madrid, Spain; Susana Mingo, Jesus Mirelis, Luis Antonio Alonso Pulpón, Univ Hosp Puerta de Hierro, Madrid, Spain. American Heart Association. Los Angeles 2012.

A Challenging Search for Heart Dysfunction in Cystic Fibrosis. Lorena Ruiz Bautista, Javier Segovia, Univ Hosp Puerta de Hierro, Madrid, Spain; Rosa Girón, Univ Hosp La Princesa, Madrid, Spain; Maria Teresa Martinez, Univ Hosp Doce de Octubre, Madrid, Spain; Luis Máiz, Univ Hosp Ramón y Cajal, Madrid, Spain; Concepción Prados, Univ Hosp La Paz, Madrid, Spain; Montserrat Gonzalez Estechea, Univ Hosp Clinico San Carlos, Madrid, Spain; Susana Mingo, Miguel Pastrana, Luis Antonio Alonso Pulpón, Univ Hosp Puerta de Hierro, Madrid, Spain. American Heart Association. Los Angeles 2012.

**Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2012, Sevilla, España,
Octubre/12**

Disfunción ventricular izquierda avanzada en fibrosis quística: una nueva forma de miocardiopatía. Lorena Ruiz Bautista¹, Javier Segovia¹, Clara Salas¹, Concha Prados², Rosa Girón³, Susana Mingo¹ y Luis Alonso Pulpón¹ del ¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital Universitario La Paz, Madrid y ³Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Sociedad Española de Cardiología. Sevilla 2012.

Miocardiopatía en fibrosis quística: una variante de la enfermedad de Keshan. Javier Segovia¹, Lorena Ruiz Bautista¹, Montserrat González Estechea², Luis Máiz³, Susana Mingo¹, Miguel Ángel Cavero¹ y Luis Alonso Pulpón¹ del ¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid y ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Sociedad Española de Cardiología. Sevilla 2012.

Estudio de prevalencia de miocardiopatía en una población de adultos con fibrosis quística. Lorena Ruiz Bautista¹, Javier Segovia¹, Concha Prados², Luis Maiz³, Susana Mingo¹, Miguel Pastrana¹ y Luis Alonso Pulpón¹ del ¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital Universitario La Paz, Madrid y ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Sociedad Española de Cardiología. Sevilla 2012.

Miocardiopatía asociada a la fibrosis quística: valor de los parámetros ecocardiográficos clásicos y utilidad del strain. Lorena Ruiz Bautista¹, Susana Mingo¹, Vanessa Moñivas¹, Javier Segovia¹, Concha Prados², María Teresa Martínez³, Miguel Ángel Caverio¹ y Luis Alonso Pulpón¹ del ¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital Universitario La Paz, Madrid y ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Sociedad Española de Cardiología. Sevilla 2012.

Estudio de deformación miocárdica en la cardiopatía de la fibrosis quística: el valor de los puntos de corte. Lorena Ruiz Bautista¹, Susana Mingo¹, Javier Segovia¹, Gonzalo Guzzo¹, Concha Prados², Luis Maíz³ y Luis Alonso Pulpón¹ del ¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital Universitario La Paz, Madrid y ³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Sociedad Española de Cardiología. Sevilla 2012.

¿Juega algún papel el selenio en la miocardiopatía de la fibrosis quística? Lorena Ruiz Bautista¹, Susana Mingo¹, Vanessa Moñivas¹, Javier Segovia¹, Rosa Girón², Montserrat González Estechea³ y Luis Alonso Pulpón¹ del ¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital Universitario de la Princesa, Madrid y ³Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Sociedad Española de Cardiología. Sevilla 2012.

2nd EFLM-UEMS Congress Dubrovnik. October 2012.

Serum copper concentrations and cardiomyopathy in cystic fibrosis patients. Castillo Perez C (1), González-Estechea M (1), Morales C (1), Ruiz L (2), Díaz Díaz A (1), Segovia J (2) (1) Hospital Clínico San Carlos, Laboratory Medicine, Madrid, Spain. (2) Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Cardiology, Madrid, Spain

Lead and cadmium in cystic fibrosis. Castillo Perez C (1), González-Estechea M (1), Díaz Díaz A (1), Ruiz L (2), Maíz L (3), Segovia J (2) (1) Hospital Clínico San Carlos, Laboratory Medicine, Madrid, Spain. (2) Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Cardiology, Madrid, Spain

Interaction of blood mercury with essential trace elements in a cystic fibrosis population. Morales C (1), González-Estechea M (1), Castillo Perez C (1), Ruiz L (2), Prados C (3), Segovia J (2) (1) Hospital Clínico San Carlos, Laboratory Medicine, Madrid, Spain. (2) Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Cardiology, Madrid, Spain (3) Hospital Universitario La Paz, Neumology, Madrid, Spain.

Selenium and mercury and the left ventricular ejection fraction in adult cystic fibrosis patients González-Estechea M (1), Ruiz L (2), Castillo Perez C (1), Morales C (1), Díaz Díaz A (1), Segovia J (2) (1) Hospital Clínico San Carlos, Laboratory Medicine, Madrid, Spain. (2) Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Cardiology, Madrid, Spain.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN. Nuestra experiencia: el origen de este estudio	18
FIBROSIS QUÍSTICA: PREVALENCIA, RELEVANCIA, PRONÓSTICO	18
CLINICA Y DIAGNÓSTICO	21
EL CORAZÓN EN LA FIBROSIS QUÍSTICA	26
Corazón derecho	26
Corazón izquierdo	28
A. <u>Estudios de autopsias de población infantil</u>	28
B. <u>Estudios de series de pacientes con FQ</u>	32
CARDIOPATÍA Y MALABSORCIÓN	38
Selenio y propiedades biológicas	38
Selenio y Mercurio	40
Selenio y otros antioxidantes	41
Selenio y Enfermedad de Keshan	42
Selenio y Fibrosis Quística	44
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	45
3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	46
4. PACIENTES Y MÉTODOS	47
4.1 Búsqueda bibliográfica	47
4.2 Reclutamiento de pacientes y tamaño muestral	48
4.3 Variables clínicas	49

4.4	Realización de analíticas séricas	50
4.5	Evaluación cardiológica	52
4.6	Análisis estadístico	54
5	RESULTADOS	56
5.1	La cardiopatía desarrollada de la Fibrosis Quística: descripción y hallazgos	56
5.2	Estudio de prevalencia de cardiopatía en una población de adultos con FQ.	65
5.3	Utilidad diagnóstica de las nuevas técnicas de strain y strain rate en pacientes con diagnóstico de FQ.	71
5.4	Estudio de reproducibilidad: CCI	76
5.5	Cardiopatía y estudio nutricional en la fibrosis quística	77
6	DISCUSIÓN	84
	Limitaciones de este estudio	91
7	CONCLUSIONES	93
8	BIBLIOGRAFÍA	94
9	ANEXO 1. TABLA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA COMPARADA	107

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla1. Estudios de autopsias de población infantil.	31
Tabla 2. Estudios de series de pacientes con Fibrosis Quística.	37
Tabla 3. Comparación de parámetros clínicos y cardiológicos entre FQ sin MCP y FQ con MCP.	58
Tabla 4. Comparación de parámetros analíticos entre FQ sin MCP y FQ con MCP.	60
Tabla 5. Comparación de parámetros nutricionales de FQ sin MCP y FQ con MCP.	61
Tabla 6. Valores promedio de analítica general de la muestra.	68
Tabla 7. Valores ecocardiográficos para la muestra general de pacientes con FQ.	69
Tabla 8. Comparación de variables clínicas entre subgrupos.	70
Tabla 9. Comparación de valores ecocardiográficos entre subgrupos.	70
Tabla 10. Comparación de valores promedio de S y SR entre subgrupos.	72
Tabla 11. S y SR valores promedio y tendencia lineal.	72
Tabla12. Coeficientes de correlación intraclase.	76
Tabla 13. Vitaminas: valores promedio de la muestra general.	79
Tabla 14. Elementos traza: valores promedio de la muestra general.	79
Tabla 15. Comparación entre subgrupos de Se normal y bajo.	80
Tabla 16. Comparativa de parámetros cardiacos entre subgrupos de Se.	81

FIGURAS

Figura 1. Gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ y su polipéptido codificado.	19
Figura 2. Consecuencias de una proteína CFTR anómala.	21
Figura 3. Manifestaciones clínicas de la fibrosis quística y edad de aparición.	23
Figura 4. Corazón de un paciente con FQ: marcada hipertrofia ventricular derecha.	27
Figura 5. Imagen de un ECG de un paciente con FQ y MCP avanzada.	61
Figuras 6 y 7. Imágenes de Rx de tórax, anteroposterior y lateral en un paciente con FQ y MCP avanzada.	62
Figuras 8 y 9. Realce miocárdico tardío tras Gadolinio en un paciente con FQ y MCP avanzada.	63
Figuras 10 y 11. Imágenes de anatomía patológica de un paciente con FQ y MCP.	64
Figura 12. Gráfico de distribución genética de la muestra.	67
Figura 13. Distribución de disfunción ventricular en la muestra.	69
Figura 14. Gráfico de barras de distribución de STRAIN CIRCUNFERENCIAL.	73
Figura 15. Gráfico de barras de distribución de STRAIN DOS CÁMARAS.	73
Figura 16. Estudio de strain circunferencial.	74
Figura 17. Estudio de strain longitudinal.	75
Figura 18. Gráfico de correlación Se – FEVI.	82
Figura 19. Modelos no lineales de correlación entre Se y strain 2C.	83

**Cardiopatía de la Fibrosis Quística: Estudio descriptivo y de
posibles factores asociados. Una forma nueva de enfermedad
de Keshan.**

1. INTRODUCCIÓN

Nuestra experiencia: el origen de este estudio

Nuestro hospital es centro de referencia nacional para trasplante cardiopulmonar. Además, el Servicio de Cardiología integra una Unidad de trasplante cardiaco y miocardiopatías con extensa experiencia. En los últimos años hemos estudiado varios pacientes remitidos por Fibrosis quística (FQ) con afectación pulmonar muy avanzada que asociaban una miocardiopatía dilatada con afectación severa del ventrículo izquierdo. De hecho, un 10% de todos los pacientes sometidos a trasplante cardiopulmonar en nuestro centro padecía simultáneamente ambas afectaciones. Ello nos llevó a pensar que la asociación de estas dos entidades infrecuentes no es debida al azar, y que la cardiopatía pudiera constituir una manifestación más, aún no reconocida, del espectro clínico de la FQ.

FIBROSIS QUÍSTICA: PREVALENCIA, RELEVANCIA, PRONÓSTICO

La FQ es la enfermedad genética letal más frecuente en la raza caucásiana con una incidencia de uno de cada 2000 a 5000 nacimientos ¹. La esperanza de vida ha ido progresando a lo largo de los años, desde las muertes infantiles y de recién nacidos en los años 60 y 70, hasta alcanzar los 20 - 25 años en la década de los ochenta y los 30 años en los años 90. La supervivencia actual con datos de Estados Unidos es de 38 años ². La FQ está causada por la mutación en un gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y que codifica la proteína CFTR (reguladora de la conductancia transmembrana) (Figura 1). Esta proteína está localizada en la membrana de multitud de células epiteliales y sanguíneas, desempeñando la función principal de regulación del

canal de cloro y participando activamente en el transporte transmembrana de sodio, calcio y bicarbonato ³.

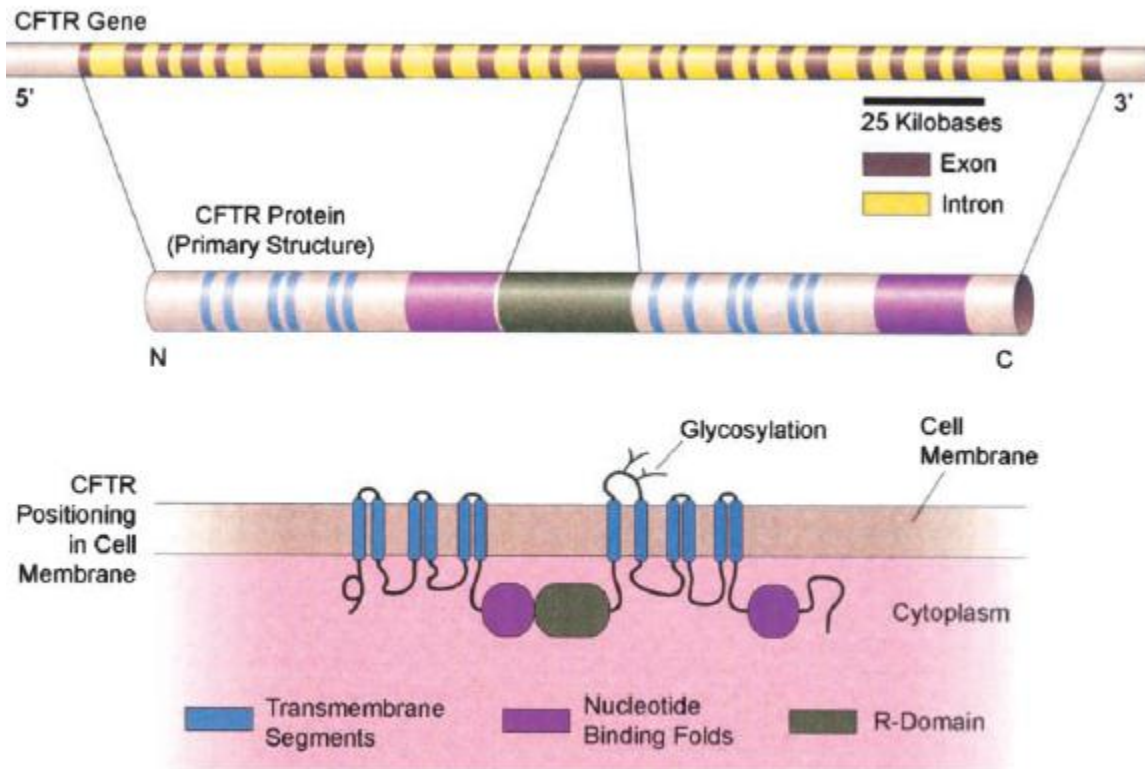


Figura 1. El gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y su polipéptido codificado. El gen humano CFTR (arriba) está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y consiste en 27 regiones de exones que codifican las 1480 proteínas del CFTR (medio). La proteína madura, tras plegarse, glicosilarse e insertarse en la membrana celular, se puede ver en la zona inferior. La proteína CFTR forma parte de la familia de proteínas transportadoras dependientes de ATP. Contiene dos dominios nucleótidos que ligan ATP, dos segmentos duales que forman el canal y un dominio central regulador (R). El dominio R, único para la CFTR, está altamente cargado con numerosos sitios de fosforilación para proteínas quinasas A o C ¹.

Se han descrito más de 1900 mutaciones de este gen, de las que tan sólo 22 se expresan con una frecuencia de hasta un 0,1% de los alelos conocidos. La más frecuente es la mutación F508del, que supone una delección de tres pares de bases con la subsiguiente pérdida de una fenilalanina en la posición 508. Su prevalencia es de alrededor de un 70% del total de las mutaciones, con una distribución variable a nivel mundial y con un

claro patrón predominante en las poblaciones caucásicas del norte de Europa ⁴. De acuerdo con su tipo y efecto, el conjunto de las mutaciones en el gen CFTR se clasifica en seis grupos principales, incluyendo desde la pérdida completa de la proteína hasta su expresión deficiente en la membrana ⁵. La clase II engloba el 85% del total y su principal representación recae sobre la mutación F508del. A nivel molecular consiste en la producción de una proteína anómala que sufre una degradación prematura citoplasmática, fallando por tanto en alcanzar la membrana apical (membrana secretora de la célula, opuesta a la membrana basal) de las células en las que se debería expresar ⁶. Con respecto a la correlación genotipo-fenotipo, la insuficiencia pancreática se asocia estrechamente a las mutaciones de clase I y III, mientras que la variabilidad genética y los factores medioambientales resultan en un binomio genotipo-fenotipo de asociación débil ³.

La etiopatogenia de la enfermedad se explica por las consecuencias que conlleva una proteína CFTR anómala (Figura 2). A nivel molecular se produce un transporte anormal de agua y electrolitos, especialmente de iones cloruro, por lo que las secreciones glandulares son muy espesas y deshidratadas. Por ello, se produce obstrucción de los conductos biliares y pancreáticos, del intestino, epidídimo, conductos deferentes, bronquios y bronquiolos. En el aparato respiratorio las secreciones espesas alteran el transporte mucociliar y dificultan la eliminación de las bacterias, generando el sustrato adecuado para la infección crónica, que destruye progresivamente el pulmón. A todo esto se suma una respuesta inflamatoria excesiva que contribuye a la destrucción de las vías respiratorias de estos pacientes ⁷.

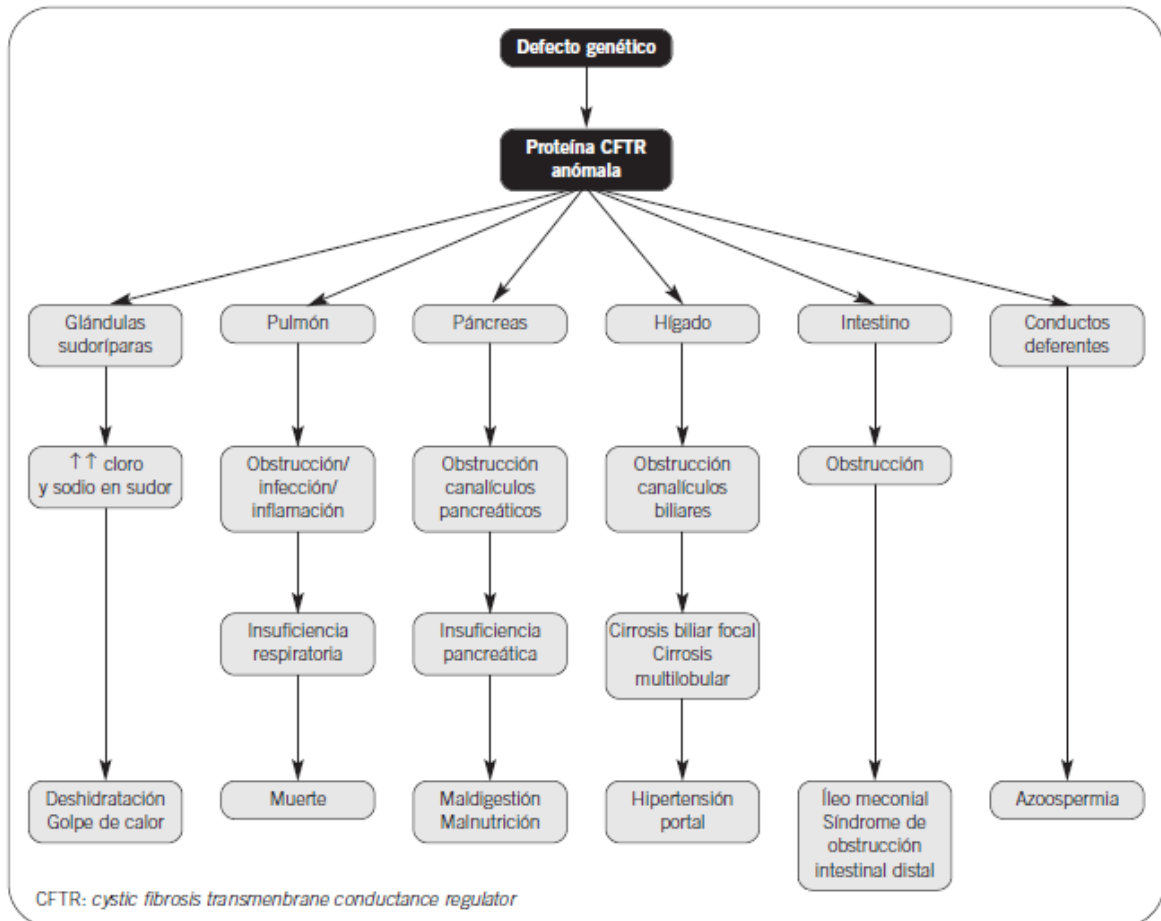


Figura 2. Consecuencias de una proteína CFTR anómala ⁷.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

A pesar de los avances en el conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad, la sospecha diagnóstica principal de FQ a día de hoy sigue siendo clínica. La accesibilidad al análisis genético y el amplio conocimiento de muchas de sus mutaciones ha ampliado el diagnóstico clásico inicial hacia formas menos agresivas o presentaciones atípicas ⁸. El diagnóstico clásico de FQ consiste en encontrar características fenotípicas (clínicas) específicas de la enfermedad junto con marcadores bioquímicos o genéticos de disfunción de la proteína CFTR. En general el diagnóstico se puede establecer en un

paciente con clínica específica de dicha entidad si su concentración de cloro en sudor es mayor de 60 mmol/L o con la identificación de dos mutaciones del CFTR compatibles con la enfermedad ⁸. También puede confirmarse la disfunción del gen CFTR por medio de la diferencia de potencial nasal, aunque se emplea en escasas ocasiones ⁸. El test del sudor es el más accesible y empleado para establecer el diagnóstico de FQ, siempre que se realice de la manera estandarizada según lo establecido en las guías de práctica clínica ⁹.

El diagnóstico de las formas atípicas o más leves de la enfermedad, que están en relación con disfunción de la proteína CFTR, está actualmente en aumento. Se trata de entidades descritas como infertilidad en el varón, pancreatitis recurrente, sinusitis crónica y colangitis esclerosante primaria. En ellas, el test del sudor raramente es útil, pues suelen obtenerse concentraciones de cloro límites o “borderline”. Sin embargo, la genética suele poner de manifiesto la existencia de una proteína CFTR disfuncionante. Por ello, es mejor catalogar a este grupo de pacientes de “patologías relacionadas con alteración de la CFTR”, en lugar de diagnosticarlos de FQ per se ¹⁰.

Con respecto a la clínica, como regla general va apareciendo a lo largo de la vida, con gran superposición y variabilidad de síntomas y de cronología en los pacientes (Figura 3). Con respecto al aparato digestivo, un 15% de fibróticos quísticos nace con íleo meconial y hasta un 90% de los niños con FQ desarrolla insuficiencia pancreática, que puede estar presente desde el nacimiento o aparecer en el transcurso de los años ³.

La insuficiencia pancreática da lugar a esteatorrea, déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), malabsorción y malnutrición. Cuando la FQ fue descrita por primera vez como síndrome clínico en 1938, la esperanza de vida giraba en torno a unos meses, y la principal causa de muerte era la desnutrición ¹¹.

SINOPULMONAR		
Infeción	ABPA	ABPA
	Sinusitis	Hemoptisis, Neumotórax
	Poliposis	Fallo respiratorio Sinusitis, poliposis, anosmia
GASTROINTESTINAL		
Intestino ecogénico fetal	SOID	SOID
Ileo meconial	Intususcepción	Intususcepción
Insuficiencia pancreática	Esteatosis hepática, fibrosis biliar	Fibrosis biliar, cirrosis Adenocarcinoma de tracto digestivo
Prolapso rectal	Prolapso rectal	
<div> <div>RECIÉN NACIDOS</div> <div>NIÑOS</div> <div> ADOLESCENTES Y ADULTOS </div> </div>		
RENAL, ENDOCRINOLÓGICO Y OTROS		
Deshidratación	Cálculos renales	Pubertad retrasada, osteoporosis
Alcalosis metabólica hiponatrémica hipoclorémica	Alcalosis metabólica hiponatrémica hipoclorémica	Diabetes mellitus Ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes Osteoartritis hipertrófica pulmonar Artritis, vasculitis Alcalosis metabólica hiponatrémica hipoclorémica

Edad aproximada de las manifestaciones clínicas de la Fibrosis Quística. ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica. SOID: síndrome de obstrucción intestinal distal.

Figura 3. Manifestaciones clínicas de la fibrosis quística y edad de aparición.

Posteriormente, con la introducción de la terapia de sustitución enzimática la malnutrición ha pasado a ser un problema menor; no obstante, la adecuada ingesta calórica junto con la corrección de los déficits vitamínicos continúan siendo componentes cruciales en el control de la enfermedad ¹². La pobre absorción de vitaminas liposolubles puede generar acrodermatitis, anemia, neuropatía, ceguera nocturna, osteoporosis y trastornos hematológicos.

Con respecto a la vía biliar, la FQ está asociada a un mayor riesgo de presentar cirrosis biliar focal; sin embargo solamente un 5% de los pacientes desarrolla una clínica de cirrosis florida ¹³.

Pueden existir también alteraciones a nivel endocrinológico; la obstrucción de los conductos intrapancreáticos con secreciones espesas genera una insuficiencia pancreática exocrina, cuya máxima expresión es la malnutrición ya mencionada con anterioridad. Además, con el tiempo es posible que ocurra una autólisis del páncreas, con sustitución de su parénquima por tejido adiposo y ulterior desarrollo de diabetes mellitus. La diabetes mellitus asociada a FQ es diferente de las clásicas tipo 1 y tipo 2. Su desarrollo va asociado a una población de edad superior a los 25 años y tiene como factores predisponentes o asociados la infección pulmonar crónica, la disfunción hepática, el tránsito intestinal disminuido y el aumento de trabajo respiratorio ¹⁴.

Respecto al aparato reproductor, los varones con FQ padecen de azoospermia y no son fértiles por la ausencia bilateral de los conductos deferentes. Las mujeres, por el contrario, son fértiles; de hecho una mujer con adecuada reserva nutricional y pulmonar puede llevar a cabo un embarazo a término ¹⁵.

La clínica respiratoria representa el 43,8% de las manifestaciones clínicas de FQ y su impacto se refleja en que hasta el 80% de la mortalidad asociada a esta enfermedad es debida a deterioro respiratorio ³. Durante el periodo infantil se produce una rápida colonización con *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, pero progresivamente adquiere predominio la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* ¹⁶. Existe evidencia de un mejor pronóstico y mayor supervivencia en la población con ausencia de infección por *Pseudomonas*; por esta razón se tienden a emplear estrategias de erradicación de infección precoz, principalmente mediante el uso de antibioterapia inhalada ¹⁷.

Aparte, existen otros microorganismos que colonizan con frecuencia las vías respiratorias de los pacientes con FQ, como son: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (SARM) y micobacterias atípicas ¹⁸. La infección por *B. cepacia* puede causar un rápido declive en función pulmonar y un aumento de mortalidad en pacientes con FQ ¹⁹. En Estados Unidos, la colonización por SARM afecta hasta un 25% de los pacientes con FQ y tiene como consecuencia que en ellos se evidencia una peor función pulmonar ²⁰. *S. maltophilia* no acarrea un peor pronóstico ²¹ y con respecto al aislamiento de micobacterias atípicas no está del todo claro si se trata de una infección per se o una colonización saprofita en muchos de los casos ²².

El tratamiento de la FQ engloba un adecuado soporte nutricional con enzimas pancreáticas y suplementos de vitaminas liposolubles, así como un minucioso manejo de la patología respiratoria. El tratamiento crónico respiratorio está basado en el uso de dornasa alfa y antibióticos inhalados, principalmente para pacientes con enfermedad pulmonar moderada-severa y con aislamiento de *Pseudomonas* en sus vías respiratorias.

Además, se recomienda el uso de suero salino hipertónico inhalado, azitromicina crónica y beta-agonistas inhalados para determinados subgrupos de poblaciones ²³.

Con respecto a las exacerbaciones pulmonares, muchas de ellas son motivadas por *Pseudomonas* y conllevan, si son graves, una antibioterapia intravenosa donde la mayoría de veces se emplea una combinación de betalactámicos y aminoglicósidos ²⁴.

El trasplante pulmonar es la opción terapéutica final para los pacientes con enfermedad pulmonar terminal; con respecto a la supervivencia se estima en torno al 50% a 5 años en niños, mientras que hasta un 50-60% de adultos sobrevive a los seis años tras el trasplante ²⁵.

EL CORAZÓN EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Corazón derecho

Desde los años 70 y 80 se describe la afectación del corazón derecho como parte del espectro clínico de FQ, siendo su expresión más prevalente y conocida la disfunción del corazón derecho o “cor pulmonale”, ya descrita por Wiglesworth en 1946 ²⁶.

Fisiopatológicamente se trata de una entidad de etiología hipóxica como consecuencia de la progresiva destrucción del tejido pulmonar. La hipoxia crónica produce un remodelado del árbol pulmonar periférico con proliferación muscular intimal de arteriolas, vénulas y venas pulmonares. Todo ello determina el desarrollo de hipertensión pulmonar que dará lugar a hipertrofia del ventrículo derecho (VD) y disfunción cardíaca ²⁷.



Figura 4. Corazón de un paciente con Fibrosis Quística: marcada hipertrofia ventricular derecha ²⁷.

Uno de los marcadores de disfunción de VD más empleados es el grosor de su pared libre, medido por ecocardiografía convencional. El electrocardiograma de superficie, sin embargo, ha sido descartado como indicador de enfermedad ventricular derecha ²⁸ y las pruebas isotópicas junto con la resonancia magnética nuclear continúan siendo de escasa disponibilidad ²⁹.

Algunos autores descartan la correlación entre la severidad de FQ (medida principalmente por espirometría) y el grosor de la pared libre del VD ^{30; 31}. Sin embargo, en numerosas series se describen dimensiones ventriculares derechas anormales en pacientes con peor función pulmonar ^{32 - 37}.

Corazón izquierdo

La afectación cardíaca izquierda en pacientes con FQ se observó ya desde los años setenta tanto en autopsias de niños fallecidos por muerte súbita como en series de adolescentes y adultos estudiados por ecografía cardíaca Modo M y bidimensional, así como por pruebas isotópicas.

A. Estudios de autopsias de población infantil (Ver Tabla 1)

La primera descripción de lesiones miocárdicas en autopsias de niños con FQ se hizo en 1945 por parte de Wissler ³⁸. Posteriormente, con el fin de determinar el nexos entre dicha afectación miocárdica y la fibrosis quística, se realizaron numerosas autopsias infantiles que comenzaron a publicarse en los años setenta y se extienden hasta fin de siglo ^{38 - 46}.

En los años setenta, Oppenheimer describe una serie de ciento cuarenta y tres autopsias infantiles de FQ, de edad inferior a los cinco años, detectando cinco casos de necrosis miocárdica. Defiende una posible etiología de algún tipo de malnutrición como consecuencia de una progresión de la enfermedad de base, en lugar de ser ésta una causa independiente ⁴¹.

En los años ochenta, Boivin describe un caso de edema agudo de pulmón como debut de FQ en un niño de nueve meses. Al realizar la autopsia se describe un patrón de fibrosis miocárdica parcheada superponible al que se objetiva en los casos de lipomatosis congénita pancreática ⁴⁰. Nezelof publica en 1979 la serie más numerosa, de dos mil autopsias de niños fallecidos por múltiples causas, con una minoría afectados de FQ, donde dieciséis casos tienen fibrosis miocárdica parcheada. Llama la atención que de esos dieciséis, once tenían FQ. Entre las patologías de base de estos niños, además de

FQ, existen enfermedades pancreáticas y resecciones intestinales, por lo que se sospechan como etiologías en común un déficit nutricional o/y la liberación de enzimas pancreáticos proteolíticos ⁴⁷.

En los años noventa, Wiebicke describe de forma similar una afectación miocárdica parcheada en la autopsia de un niño con FQ y fallecido por fracaso cardíaco ⁴⁵.

González publica dos casos de fibrosis miocárdica parcheada en la FQ, uno en un niño de 9 meses y otro en un niño de 15 meses de edad. En su artículo se barajan una serie de etiologías como son: déficits nutricionales (vitaminas E, A, B₁, proteínas y oligoelementos), liberación de enzimas pancreáticos y alteraciones en la circulación linfática pancreática ⁴⁴. De forma similar, Herout describe veintidós casos de fibrosis miocárdica parcheada entre doscientos cincuenta y dos autopsias de niños (menores de tres años). De esos 22, ocho habían fallecido de muerte súbita; el resto de causas variadas ⁴².

En el año 2000, Zebrak publica una serie de dieciocho pacientes con FQ de edad inferior a 3 años, todos ellos fallecidos por muerte súbita. En todos se objetivó la presencia de fibrosis parcheada en el miocardio. A parte de mencionar las posibles hipótesis causales nutricional y enzimática, Zebrak concluye que este tipo de miocardiopatía no sólo se asocia con la severidad de la FQ sino también con el genotipo homocigoto F508del ⁴⁶.

La serie de autopsias más reciente se publicó en 2002 por parte de Nezelof, que describe un grupo de autopsias con fibrosis parcheada miocárdica y concluye que es un hallazgo común en pacientes con FQ, con enfermedades pancreáticas y con la enfermedad de Keshan (miocardiopatía endémica del noreste de China, erradicada en la actualidad y

cuya etiología se asoció al déficit de Selenio en la nutrición de la población de esa zona)³⁹.

En conjunto, de las numerosas series de necropsias infantiles puede concluirse la existencia de un tipo de cardiopatía característico, con patrón histológico en el miocardio diferente al del resto de miocardiopatías, con fibrosis parcheada en zonas extensas que alterna con áreas de miocardio aparentemente normal. Se ha descrito fundamentalmente en pacientes con FQ, pero también en otras patologías pancreáticas o resecciones intestinales extensas, y también en situaciones de déficits nutricionales. Ello llevó a los autores de estos trabajos a sospechar de la malabsorción de determinados nutrientes como causa más probable del cuadro, aunque no se hicieron estudios dirigidos a comprobar esa hipótesis.

AUTOR	AÑO PUB.	n	EDAD (AÑOS)	FMM (%)	CAUSA MUERTE	OTROS
Oppenheimer	1973	143	<5	5 (4)	ICA, infección respiratoria, sangrado IC.	FMM como hallazgo.
Nezelof	1979	2000	<2	16 (1)*	Causas múltiples	Hipótesis nutricional no documentada.
Herout	1990	252	<3	22 (9)	8/22 MS. Los demás causas múltiples.	Hipótesis nutricional no documentada.
Zebrak	2000	18	<3	16 (89)	MS	Hipótesis genética y nutricional no documentada.

Tabla. Año Pub.: año de publicación; FMM: fibrosis miocárdica múltiple; *: no todas las autopsias eran de niños con FQ y de las 16 con FMM había 11 con FQ. 2 con pancreatitis lipomatosas y 3 con resecciones intestinales amplias. MS: muerte súbita; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; IC: intracraneal.

B. Estudios de series de pacientes con FQ (Ver Tabla 2)

Para facilitar la revisión de los datos publicados sobre afectación cardíaca en pacientes con FQ, hemos agrupado los trabajos en dos apartados:

- De todas las series revisadas hay cuatro autores que descartan la existencia de disfunción de ventrículo izquierdo (VI) en la población afecta de FQ ^{30; 31; 35; 48}. Matthay describió un grupo de veintidós pacientes de edad media veinte años, con una distribución homogénea de la gravedad de su enfermedad de base (desde buena clase funcional hasta estadios avanzados) donde existe hasta un 40% de disfunción ventricular derecha y ausencia de afectación cardíaca izquierda ³⁵.

Florea, en una serie de ciento tres pacientes con FQ y neumopatía severa pre-trasplante pulmonar, detectó en todos ellos algún grado de afectación cardíaca derecha y ausencia de patología izquierda ⁴⁸. Panidis realiza un estudio de casos y controles con un grupo de diecisiete pacientes con FQ de edad media veintiún años y afectación moderada de su clase funcional concluyendo finalmente que no existen diferencias entre los dos grupos con respecto a funciones cardíacas derecha, izquierda y espesor de pared libre de VD ³⁰.

Finalmente, Fraser estudia un grupo de dieciocho pacientes mayores de veinte años, con un espectro sintomático que va desde la limitación moderada hasta la avanzada, concluyendo que el tamaño ventricular izquierdo, así como las funciones sistólica y diastólica izquierdas son normales salvo por un caso de un paciente que había sufrido de un infarto de miocardio silente y padecía de enfermedad coronaria ³¹.

- Por otra parte, diversos autores han descrito la existencia de afectación sistólica ventricular izquierda ^{33; 34; 37; 49 - 51} y también disfunción diastólica de VI ^{31; 36; 52} en pacientes con FQ.

Entre las series publicadas en los años setenta, Chipps describe una población de veintiún niños y jóvenes con edad media de trece años, con afectación pulmonar de moderada a grave y donde hasta un 81% tienen disfunción ventricular derecha diagnosticada por ecocardiograma Modo M y técnicas isotópicas. Empleando estas mismas dos técnicas para el estudio del VI, detecta un 19% de disfunción sistólica ventricular izquierda en reposo (cuatro pacientes), que asciende hasta un 33% post-ejercicio (se añaden tres pacientes más, que reducen su fracción de eyección tras pedaleo supino en cicloergómetro). No encuentra ningún tipo de correlación estadísticamente significativa entre disfunción ventricular derecha e izquierda, pero sí que demuestra una buena correlación entre la fracción de eyección del VI y el grado de afectación pulmonar expresado como FEV₁ ⁴⁹. Hirschfeld estudia una serie de treinta pacientes de edad media catorce años y afectación pulmonar grave. Su objetivo primario se basa en detectar signos precoces de cor pulmonale e hipertensión pulmonar, para valorar las ventajas clínicas y pronósticas de un manejo intensivo en ese subgrupo de pacientes. Como hallazgo secundario describe hasta un 40% de disfunción sistólica (doce pacientes), valorada por Modo M y donde tres de ellos tienen una afectación al menos moderada. No establece ninguna correlación entre disfunción ventricular derecha e izquierda ³⁷.

La serie más numerosa la describió Ambrosi, con un total de 67 niños desde los seis meses hasta los cinco años de edad y con un espectro sintomático que va desde la limitación leve hasta la avanzada. Un 9% presentaron datos de cor pulmonale. Por medio de estudios isotópicos detectó hasta un 29% de pacientes con fracción de eyección (FE) de VI inferior al 45% y de ellos hasta un 35% presentaban defectos de perfusión miocárdica. En comparación, en el grupo de pacientes con FE superior al 45%

se detecta tan sólo un 8% de pacientes con este tipo de defectos. El autor concluye diciendo que las anomalías de perfusión son más frecuentes en pacientes con FE inferior al 45% y que ello se traduce en que, en este subgrupo de pacientes existe una fibrosis miocárdica que está complicando aún más su evolución clínica ⁵¹.

Con respecto a la función diastólica ventricular izquierda se ha descrito afectación de la misma ya desde fases precoces de la enfermedad (población de edad inferior a tres años) en comparación con grupo control ²⁸. En la serie de cuarenta pacientes adultos de Koelling, todos ellos con FQ en fase avanzada, se estudia la función ventricular izquierda para determinar su grado de contribución a la clínica de fallo cardiaco, que puede determinar el deterioro funcional en este grupo de pacientes. Compara al grupo de FQ con pacientes con bronquiectasias y con un grupo de controles sanos. Emplea ventriculografía isotópica y ecocardiografía bidimensional. Concluye que en los pacientes con FQ no hay casos de disfunción sistólica de VI, pero existen anomalías en la función diastólica, con mayor dependencia de la contribución auricular al llenado. Este hallazgo es independiente del deterioro ventricular derecho y del grado de severidad de la neumopatía de base; el patrón es similar a las cardiopatías restrictivas y sugiere como posibles explicaciones la interdependencia ventricular y/o la fibrosis miocárdica ³⁶.

Johnson estudia un grupo de veintisiete jóvenes con una mediana de dieciséis años de edad, con el fin de evaluar la existencia de disfunción diastólica del VI y su valor predictivo de fallo ventricular derecho. Emplea ecocardiografía doppler y describe cambios en la diástole en el 100% del grupo. Concluye que la existencia de cambios en el patrón de llenado del VI es un dato precoz en la historia de la enfermedad y que su

detección puede ser útil a la hora de prevenir la expresión clínica de un fracaso cardiaco avanzado ⁵².

Como resumen, podemos decir que los datos provenientes de las series descritas en la literatura son muy poco útiles para conocer la prevalencia y las características de la miocardiopatía en pacientes con FQ: la mayoría de trabajos provienen de épocas en que no se conocían tratamientos efectivos para la FQ, por lo que la agresividad clínica de la enfermedad era muy superior a la actual, y la supervivencia media mucho más corta. Ello justifica que la mayor parte de estudios describan poblaciones de niños y/o adolescentes ^{30; 35; 49; 51; 52}. Además, los métodos diagnósticos utilizados, como son las técnicas isotópicas ^{35; 36; 49; 51} o el ecocardiograma en modo M ^{31; 37; 48; 49}, presentan limitaciones claras en comparación con técnicas actuales de ecocardiografía o resonancia magnética. Como consecuencia de lo anterior, los resultados reflejados por los diversos autores son muy dispares, desde la ausencia de afectación del VI ^{30; 31; 35; 48} hasta cifras de un 20 a un 40% de disfunción sistólica ^{37; 49; 51} y un 100% de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo ^{36; 52}. En general, se trata de una afectación independiente de la función ventricular derecha, pero se correlaciona con frecuencia con el grado de severidad de la neumopatía y del score clínico. La afectación diastólica puede existir ya desde fases precoces de la enfermedad; no se correlaciona con la función ventricular derecha ni la clase funcional, aunque para algún autor puede ser predictiva de fallo ventricular derecho ⁵².

Por otro lado, como decíamos a propósito de las series de necropsias de niños menores de 2-3 años con FQ que han fallecido de muerte súbita o fallo cardiaco, la probabilidad de que exista fibrosis miocárdica parcheada en sus autopsias puede llegar a ser hasta del 100%. Este hallazgo no es exclusivo de la FQ, sino que es compartido con diversas

patologías con malabsorción grave como denominador común. Diversos autores han especulado desde hace largo tiempo con la probabilidad de una etiología malabsortiva o autolítica por liberación de enzimas pancreáticos ^{42; 46; 47}, pero hasta la fecha no se ha llevado a cabo ningún estudio para investigar este aspecto.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, observamos cómo en cualquiera de sus formas, la disfunción ventricular izquierda es una entidad que aún no se ha incluido en la lista de afectaciones clínicas asociadas a FQ en los textos y cuya causa no ha sido investigada específicamente.

AUTOR	AÑO	n	RANGO EDAD	CRITERIOS I.	PRUEBA DX.	DISF. VI. (%)	ASOCIACIONES
<i>Panidis</i>	1985	17	6 – 38	Hospitalizados por ex. pulmonar.	Eco doppler 2D	0	Todos los pacientes tenían afectación pulmonar moderada.
<i>Matthay</i>	1980	22	14-27	Ambulantes	V. Isotópica	0	Diversos grados de afectación pulmonar.
<i>Florea</i>	2000	103	15 – 57	En lista de espera para Tx pulmonar	Eco 2D / MM	0	Correlaciona espesor de pared libre de VD con peor hipoxemia.
<i>Fraser</i>	1999	18	21 – 40	Ambulantes con enfermedad pulmonar grave.	Eco 2D/ MM	0	Presión sistólica de AP y oximetría correlacionan con FEV1.
<i>Chipps</i>	1979	21	4 – 27	Ambulantes	V. Isotópica/ MM	33	Asocia peor score clínico con peores FEV1 y FEV1.
<i>Hirschfeld</i>	1979	30	3m – 35	Hospitalizados por ex. pulmonar.	MM	40	Los tests de función pulmonar correlacionan con función de VD, pero ésta es independiente de FEV1.
<i>Ambrosi</i>	1993	67	6m – 3	Ambulantes	V. Isotópica	29	Hipótesis de déficit nutricional (selenio, vitamina E) no documentada.
<i>Koelling</i>	2003	40	15 – 29	En lista de espera para Tx pulmonar	V. Isotópica	0*	Los casos con FQ tienen menores IMC y FEV1 que los controles sanos.
<i>Johnson</i>	1991	27	4 – 29	Hospitalizados por ex. pulmonar.	Eco 2D	0*	Correlaciona peores scores clínicos con peor función diastólica.
<i>Segovia</i>	2012	123	19 - 54	Adultos ambulantes con FQ.	Eco 2D (Simpson) /RMC	4.2%**	Correlaciona disfunción de VI con peores afectaciones pulmonar y digestiva y con niveles bajos de Se.

Tabla. AÑO: año de publicación. CRITERIOS I.: criterios de inclusión. DX: diagnóstica. VI: ventrículo izquierdo; m: meses; Tx: trasplante; ex: exacerbación; V: ventriculografía; MM: modo M; * 100% disfunción diastólica; ** diversos grados de afectación VI y un 7.3% de disfunción diastólica. VD: ventrículo derecho; AP: arteria pulmonar; IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV1: fracción de eyección de VI; Se: selenio.

CARDIOPATÍA Y MALABSORCIÓN.

Cuando planteamos este estudio, realizamos una revisión sobre los posibles defectos nutricionales que pudieran estar presentes en la FQ y ser responsables de la aparición de cardiopatía. Existen diversos estados carenciales de vitaminas (D, tiamina), minerales (Calcio y Fósforo) y oligoelementos (Carnitina), que ya se han relacionado con el desarrollo de afectación miocárdica ^{53 - 57}. En los pacientes con FQ no se produce una carestía de la mayoría de estas moléculas hasta niveles potencialmente causantes de cardiopatía. Por otro lado, la presentación clínica de la cardiopatía presente en pacientes con FQ no se asemeja a la descrita en estados carenciales de vitamina D (raquitismo) o carnitina. Por ello, también es necesario considerar otras sustancias con propiedades biológicas atribuibles a algunos elementos traza.

Por definición, un elemento traza contribuye en menos de un 0,01% al peso corporal total. A pesar de representar una proporción tan pequeña, estos micronutrientes pueden ser esenciales para la salud y esto sucede cuando su déficit va asociado a la aparición de enfermedades, pudiendo llegar a desencadenar la muerte del individuo ⁵⁸. Existen nueve elementos traza esenciales, de los cuales describiremos con mayor detalle el Selenio, pues es el único cuya carencia está asociada a una cardiopatía bien definida y estudiada, la enfermedad de Keshan ⁵⁹.

Selenio y propiedades biológicas

El Selenio (Se) en el organismo funciona como sustancia antioxidante, como son también las vitaminas C y E. Asociado al metabolismo existe el estrés oxidativo, que es el resultado de la pérdida de equilibrio entre la génesis de radicales de oxígeno

(producto del metabolismo) y su neutralización y eliminación natural. Si estos radicales de oxígeno no se eliminan adecuadamente, van a producir daño a nivel celular sobre lípidos, proteínas y DNA. Por ello, su inadecuada gestión de forma crónica está asociada a procesos cardiovasculares, neurodegenerativos, neoplasias y envejecimiento ⁶⁰.

El Se en el organismo funciona asociado a proteínas, sobre todo y más concretamente a cuatro glutatión peroxidasas. En los tejidos aparece en dos formas: seleniometionina y seleniocisteína. Ésta última es la que acapara la actividad biológica del Se, siendo la seleniometionina la forma predominante de ingesta de dicho elemento (a partir de cereales y carne) y convirtiéndose en seleniocisteína a través del proceso de transulfuración ⁶¹.

El contenido en Se en los alimentos refleja la cantidad del mismo que existe en el suelo. Las plantas no incluyen el Se dentro de sus requerimientos, mientras que los animales sí lo necesitan. Por ello, la carne y el marisco son las fuentes más fiables de este elemento, aunque el contenido depende de la cantidad de Se que contienen las fuentes de las que se alimentan estos seres. Como resultado, las tablas que se publican acerca del contenido de Se en los diversos alimentos no son del todo fiables. Por ello, se han llevado a cabo varios estudios tanto en Estados Unidos como en Canadá para medir de forma directa la cantidad de Se en los alimentos de la dieta habitual de la población. Sus resultados sugieren que los habitantes de estos países consiguen la ingesta diaria adecuada de Se con su alimentación cotidiana ⁶¹.

Con respecto a la hipertensión arterial (HTA), los estudios existentes hasta ahora sugieren que puede existir una relación entre bajos niveles de Se y existencia de HTA. Se considera que un mínimo de Selenio en plasma es necesario y beneficioso, pero los

resultados con respecto a suplementarlo en individuos hipertensos o simplemente como prevención primaria necesitan de mayores estudios ⁶¹.

Con respecto al papel del Se en la diabetes mellitus (DM) y dislipemia, los estudios son contradictorios. Los últimos resultados apuntan hacia la aparición de DM así como de hipercolesterolemia en población sana que recibe suplementos de selenio ⁶².

Del rol del Se en el cáncer se han realizado múltiples investigaciones sin llegar a conclusiones firmes. En el estudio SELECT, se incluyeron 35533 varones sanos de Estados Unidos, Canadá y Puerto Rico, y se les aleatorizó desde 2001 hasta 2004 a uno de cuatro grupos: selenio, vitamina E, ambos juntos o placebo de ambos. El estudio fue detenido en 2008 por la ausencia de beneficio y por el hallazgo de una mayor proporción de aparición de cáncer de próstata en todos los grupos menos en el del placebo. Sin embargo, este hallazgo sólo resultó estadísticamente significativo en el grupo de la vitamina E aislada. De todo ello se concluyó que no existe ninguna razón por la cual se deban incluir suplementos de vitamina E o Selenio a las dosis administradas en el ensayo en una población de individuos sanos ⁶³.

Selenio y Mercurio

Los efectos biológicos del Mercurio se describen con respecto a la relación entre altas dosis del mismo y toxicidad. El mercurio ejerce su efecto en el organismo al unirse a grupos sulfhidrilo, alterando la actividad de enzimas, canales iónicos y receptores de membrana. La toxicidad principal recae sobre su forma orgánica (metilmercurio), cuya fuente principal en el pescado, y cuyo mayor peligro está en el consumo crónico, y en especial en la mujer embarazada (por sus efectos negativos en el desarrollo cerebral del feto). Los estudios sobre la toxicidad cardiovascular del mercurio son inconsistentes y

presentan muchas limitaciones y carencias aún por resolver. La base de la relación entre el Se y el Mercurio recae sobre la importancia del efecto protector del primero sobre la toxicidad del segundo en el organismo. Por ello, en la actualidad existe una importante controversia con respecto a los efectos del consumo de pescado en adultos, valorando los beneficios del aporte de sustancias tales como el Se y los ácidos poliinsaturados en contra de los posibles riesgos asociados al consumo crónico de Mercurio ⁶⁴.

Selenio y otros antioxidantes

El principal efecto biológico del Selenio, recae sobre su potente efecto antioxidante, que previene la aparición de enfermedades cardiovasculares y degenerativas ^{60; 65}. Por ello, es importante destacar un grupo de micronutrientes que, a semejanza de este elemento traza, actúan para evitar el acúmulo de radicales libres de oxígeno que a la larga provocarán efectos nocivos sobre la salud. Este grupo está formado por: determinadas vitaminas liposolubles (A y E); la vitamina C y el Zinc (Zn) ⁶⁵. Es importante destacar que en individuos con patologías causantes de malabsorción (como por ejemplo las enfermedades inflamatorias intestinales y la fibrosis quística), existe un importante componente inflamatorio y de oxidación celular, y se describen de forma consistente niveles bajos de sustancias antioxidantes, entre las que cabe destacar Se, Zn y vitaminas liposolubles ^{65; 66}.

Selenio y Enfermedad de Keshan

La única patología ligada firmemente al déficit de Selenio en humanos es la enfermedad de Keshan, aunque existe otra entidad, la enfermedad de Kashin-Beck, que se ha observado en algunas de las áreas deficitarias en Selenio de Asia y que afecta al cartílago de los adolescentes que carecen de este elemento ⁶⁷.

La enfermedad de Keshan es una miocardiopatía endémica característica de Keshan, el área noreste de China. El primer paciente fue identificado en 1935. Estudios epidemiológicos han demostrado que esta patología se extiende por grandes áreas en catorce provincias de China, principalmente en el ámbito rural. Se ha confirmado por estudios clínicos y patológicos que es una miocardiopatía endémica independiente, asociada a factores geológicos y biológicos. Los grupos de mayor prevalencia son los niños con edad inferior a los quince años y las mujeres en edad fértil. Existían diversas hipótesis acerca de su etiología, entre las que figuran la intoxicación aguda por monóxido de carbono, una infección viral, malnutrición y déficit de Selenio. La primera fue descartada con claridad. En 1973 se realizaron investigaciones a gran escala sobre el entorno en las áreas endémicas alrededor del país; los resultados apuntaron a que la causa de esta enfermedad se apoya principalmente sobre factores químicos, geológicos y nutricionales, cuyo máximo exponente era el déficit de Selenio ⁶⁸.

Además, un estudio llevado a cabo por el grupo de investigadores de la Enfermedad de Keshan de la Academia China de Ciencias Médicas demostró que los suplementos de Selenio administrados a la población que residía en estas áreas endémicas podían disminuir la morbilidad de esta enfermedad y mejorar el pronóstico ⁶⁹. En los años setenta y ochenta se llegó a erradicar esta patología gracias al aporte de Se añadido a la dieta de esta población ⁵⁹.

Una miocardiopatía con idénticas características anatómo-patológicas se ha descrito en individuos afectados de diversos cuadros de malabsorción grave (resecciones intestinales amplias, enfermedad de Crohn, enfermedades del páncreas exocrino) y en pacientes recibiendo nutrición parenteral pobre en Selenio durante periodos prolongados ^{70 - 78}.

Una característica común entre la enfermedad de Keshan y estas cardiopatías de la malabsorción es el hallazgo en las autopsias de un patrón de fibrosis miocárdica parcheada, similar a aquel descrito en autopsias de muertes súbitas de niños con fibrosis quística ^{70; 78; 79}. El primer caso de cardiopatía por déficit de Selenio en Occidente fue descrito por Johnson en 1981; se trataba de un varón de 43 años que falleció por una insuficiencia cardíaca terminal tras haber estado bajo nutrición parenteral total durante dos años. En su autopsia se descubrió un patrón de fibrosis miocárdica multifocal y en las analíticas se objetivaron niveles bajos de Se, así como de vitamina E ⁷⁰. Desde entonces, en Occidente se han publicado casos aislados similares, la mayoría en adultos, con edad media alrededor de los 35-40 años y con malabsorción de base por diversas patologías entre las cuales figuran neoplasias, enfermedad de Crohn y resecciones intestinales amplias. Todos ellos recibieron nutrición parenteral total durante un mínimo de 6 meses y un máximo de ocho años. Solamente tres de ellos revirtieron tras recibir suplementos de Selenio; el resto fallecieron ^{70 -72; 74; 78}.

Por otra parte, es curioso observar cómo en algunos de los individuos sometidos a un déficit de Se de forma prolongada, no llega a producirse dicha miocardiopatía. Por ello se baraja también la hipótesis de que además de la carencia de este elemento traza, deben de asociarse una serie de factores precipitantes o cofactores, entre los cuales se hace referencia al déficit de vitamina E ^{71; 80} y a la inmunomodulación ⁷⁸.

No es infrecuente la incidencia de miocardiopatía por déficit nutricional; de hecho clásicamente se han descrito afectaciones cardíacas por carencia de tiamina, magnesio ⁷⁸ y de vitamina D ⁸¹. En estos casos no se ha descrito el patrón de fibrosis multifocal en el miocardio típico de la carencia de Selenio. Por otro lado, en pacientes afectados de VIH se ha descrito una afectación cardíaca cuya causa, además de la infección viral “per se”, se relaciona también con la desnutrición que se le asocia y que está encabezada por las carencias de Se ⁸².

Selenio y Fibrosis Quística

Con respecto a la afectación ventricular izquierda asociada a la FQ en niños fallecidos súbitamente, los hallazgos patológicos parecen totalmente superponibles a los de la enfermedad de Keshan y otras enfermedades por malabsorción ^{39; 47; 83}.

El hecho de que existan bajos niveles de Selenio en individuos con FQ se ha descrito ya en la literatura. Foucaud describió una serie de veintiocho pacientes con FQ en que los niveles de vitamina E y de Se estaban por debajo del rango normal, principalmente en aquellos que no reciben suplementos nutricionales ⁷⁷. Por otra parte, Dworkin realizó un estudio de casos y controles que incluyó trece pacientes con FQ y veintisiete individuos normales emparejados por edad y sexo. Observó que los niveles de Selenio están reducidos en un 30% en pacientes con FQ, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Concluyó que en la FQ existe un riesgo aumentado de complicaciones asociadas a niveles bajos de Se, principalmente en aquellos individuos más frágiles (por sus comorbilidades o un mayor grado de desnutrición) ⁸⁴. Sin embargo, hasta ahora ningún autor ha relacionado la cardiopatía de la FQ con niveles bajos de Selenio.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRINCIPAL:

Conocer las características de la afectación cardíaca de los pacientes adultos con fibrosis quística, su prevalencia y los factores asociados a su desarrollo, con especial atención a los parámetros nutricionales alterados en la enfermedad.

OBJETIVOS CONCRETOS:

- Describir las características clínicas, ecocardiográficas, de resonancia magnética cardíaca y anatomopatológicas de la miocardiopatía dilatada presente en pacientes adultos con fibrosis quística.
- Cuantificar la prevalencia de miocardiopatía con afectación ventricular izquierda en una población no seleccionada de adultos con fibrosis quística seguidos en consultas monográficas para esta enfermedad.
- Evaluar la capacidad de las modernas técnicas ecocardiográficas de determinación de parámetros de deformación miocárdica *strain* y *strain-rate* para detección de disfunción miocárdica en pacientes con fibrosis quística sin alteraciones en los parámetros clásicos de contractilidad.
- Establecer las características clínicas y analíticas asociadas a la presencia de miocardiopatía en una población de adultos con fibrosis quística, con especial atención a los niveles de parámetros nutricionales, y especialmente de Selenio.

3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

1. *Hipótesis conceptual*

Los pacientes con fibrosis quística presentan una forma de miocardiopatía dilatada con una frecuencia mayor de lo que sería atribuible al azar. Esta miocardiopatía puede presentar características distintivas, y puede ser consecuencia de la malabsorción de determinados nutrientes causada por la afectación digestiva propia de la enfermedad de base. De entre las carencias nutricionales típicas de la fibrosis quística, la del selenio es la principal candidata como factor causal de la miocardiopatía.

2. *Hipótesis operativas*

- La miocardiopatía dilatada de pacientes adultos con fibrosis quística presenta características diferentes a otras miocardiopatías, a semejanza de las miocardiopatías relacionadas con cuadros de malabsorción.
- La presencia de miocardiopatía en adultos con fibrosis quística en la era actual no es excepcional, y parece ser una manifestación más de la enfermedad.
- La utilización de técnicas ecocardiográficas para estudio de deformación miocárdica por *speckle tracking* puede permitir la detección precoz de afectación de la función miocárdica en pacientes con fibrosis quística sin alteración de los parámetros clásicos de disfunción ventricular en el ecocardiograma.
- La causa de la miocardiopatía en la fibrosis quística probablemente sea la malabsorción de nutrientes específicos, entre los que el Selenio es el principal candidato.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Búsqueda bibliográfica

Como primera fase en el desarrollo del trabajo se procedió a la realización de una búsqueda bibliográfica en Pubmed (motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citaciones y resúmenes de artículos médicos, ofrecido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) dirigida a la localización de todos aquellos documentos que versasen sobre fallo cardíaco, fibrosis quística y déficit de selenio, sin restricciones cronológicas o documentales. Solamente se ha limitado lo relacionado con el idioma, teniéndose en cuenta únicamente los artículos en inglés, francés, español e italiano. Se utilizó el MeSH (Medical Subject Headings) con el fin de localizar los conceptos más idóneos para tal fin.

Se creó la siguiente estrategia de búsqueda:

- Heart Disease [MeSH] AND cystic fibrosis [MeSH]
- Cystic Fibrosis [MeSH] AND Heart Diseases [MeSH] AND Selenium deficiency

Además del lenguaje controlado (uso del tesaurus) se procedió a repetir la búsqueda a través del uso del lenguaje libre para evitar perder documentos que, por actuales, todavía no dispusieran de indizado documental.

El total de documentos fueron 342, de los cuales 148 fueron seleccionados para la elaboración de este trabajo.

Pubmed dispone de una herramienta personalizada denominada “My NCBI” que se ha utilizado para: almacenar la estrategia de búsqueda, generar actualizaciones automáticas y guardar todos los documentos necesarios para la elaboración de este trabajo (My

Bibliography). Todos los documentos se volcaron a un gestor bibliográfico (Reference Manager) para posteriormente citar la bibliografía en esta tesis.

4.2 Reclutamiento de pacientes y tamaño muestral

Previamente al inicio del reclutamiento de pacientes se redactó el protocolo general del estudio, que fue sometido a la valoración de los Comités Éticos de Investigación Clínica de todos los centros implicados y aprobado por ellos.

Para el estudio de prevalencia de miocardiopatía en una serie extensa de pacientes con FQ, se contactó con los responsables de las 4 unidades de FQ de adultos de la Comunidad de Madrid, situadas en los hospitales La Paz, La Princesa, Ramón y Cajal y Doce de Octubre, junto con el Servicio de Neumología del Hospital Puerta de Hierro. Se reclutaron desde sus centros de referencia de forma consecutiva todos los pacientes que accedieron voluntariamente a colaborar para el estudio, con excepción de los menores de 18 años, los trasplantados de pulmón y obviamente los que rehusaron participar. Se estima que los pacientes que participaron en el estudio están en torno al 50% de los seguidos en consultas externas de la Comunidad de Madrid, y no se advirtió ningún sesgo evidente de selección de la muestra. Los motivos por los que los pacientes no participaron en el estudio fueron de índole personal en la mayoría de los casos.

Cada paciente fue contactado directamente de forma telefónica por parte del grupo de investigadores del Hospital Puerta de Hierro y se le otorgó una cita para acudir a extracción de analítica en el Hospital La Paz y otra para la anamnesis general junto con una evaluación cardiológica básica en Puerta de Hierro. Antes de la realización de cualquiera de estos procedimientos, todos ellos firmaron su consentimiento informado del que se les entregó copia escrita. Para facilitar la participación de los pacientes en un estudio que implica desplazamientos significativos a al menos 2 centros de la

comunidad de Madrid, se les ofreció la utilización de medio de transporte gratuito (Taxi) a cargo del presupuesto del estudio.

Consideraciones sobre el tamaño muestral: la FQ pertenece a la categoría de enfermedades consideradas poco prevalentes (“enfermedades raras”). Teniendo en cuenta que se trata de un estudio exploratorio, se estimó apropiado un tamaño muestral de al menos 100 pacientes, que consideramos adecuado para alcanzar los objetivos planteados (se realizó un análisis preliminar sobre los cuarenta primeros pacientes). Los trabajos publicados que han investigado la asociación entre FQ y disfunción ventricular suelen ser monocéntricos e incluyen en general un número muy inferior de pacientes.

Para el estudio comparativo de valores de deformación miocárdica se reclutó un grupo de veintiún controles sanos, emparejados por edad y por sexo, que accedieron voluntariamente a participar en el proyecto. Los criterios de inclusión para este subgrupo fueron la ausencia de antecedentes de enfermedad cardiopulmonar, así como una exploración física y un ECG normales.

4.3 Variables clínicas

El día de la entrevista con el paciente en el Hospital Puerta de Hierro se recogieron los datos de filiación, antropométricos y relativos a su enfermedad de base, con fin de poder elaborar la descripción de la cohorte. Estas variables incluyeron:

- Datos de filiación y antropometría (nombre y apellidos, NIF, peso, talla, Hospital de referencia, teléfonos de contacto y correo electrónico)
- Datos de la historia clínica y características asociadas a la FQ: edad al diagnóstico, modalidad de diagnóstico inicial (por clínica, por historia familiar, por screening, desconocido), genotipo (F508del u otras variantes), existencia de FQ en la familia, afectaciones de otros órganos y aparatos, modalidades de tratamiento recibidas en ese

momento (antibioterapia oral y/o inhalada, glucocorticoides inhalados, enzimas pancreáticos sustitutivos, vitaminas y suplementos dietéticos).

El grado de afectación pulmonar se estimó gracias a los parámetros espirométricos CVF % (capacidad vital forzada) y FEV₁ % (volumen espiratorio forzado máximo en el primer segundo), especialmente éste último; asimismo se registró el número de ingresos y tratamientos intravenosos por exacerbaciones pulmonares en los 12 meses previos a la entrevista actual.

Con respecto al grado de malabsorción por afectación digestiva, dentro del concepto de insuficiencia pancreática exocrina, se etiquetaron como “consumidores de una elevada cantidad diaria de enzimas pancreáticos sustitutivos” aquellos individuos que al día ingerían más de 20 cápsulas de estos compuestos. Además se determinó con precisión el índice de masa corporal (IMC) (kg/m²), clasificando de forma independiente a los pacientes cuyo IMC era inferior a 20 kg/m².

4.4 Realización de analíticas séricas

Todas las analíticas fueron extraídas y analizadas en un único centro (Hospital La Paz) para evitar la variabilidad entre los distintos métodos de medida y la dispersión de los diversos rangos de normalidad empleados en los laboratorios hospitalarios, con fin de obtener mayor homogeneidad y reproducibilidad en los resultados.

Los pacientes en un primer momento fueron remitidos al Hospital La Paz donde, tras al menos seis horas de ayuno para líquidos y sólidos, les fueron extraídas dos tipos de analíticas: una analítica general (hemograma convencional, bioquímica general y estudio de coagulación) con vitaminas liposolubles (A, D y E) y un análisis de elementos traza (Cobre, Zinc, Selenio, Plomo, Mercurio y Cadmio). Todas las

extracciones se realizaron en ayunas antes de las 10:00 horas de la mañana por la existencia de ritmos circadianos en los niveles de varios de los valores a medir. Se evitó la contaminación tanto en la extracción como en la manipulación de las muestras de acuerdo con las directrices vigentes (Guideline of the Clinical and Laboratory Standards Institute ⁸⁵).

Con respecto a los elementos traza, los sueros se recogieron usando tubos especiales para elementos traza Vacutainer® (Becton Dickinson) y la sangre completa se recogió en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (Vacutainer®, Becton Dickinson). En ambos casos, los tubos están diseñados para evitar contaminaciones de elementos traza que pudieran falsear los resultados. En el momento de la extracción las muestras específicas de metales se centrifugaron “in situ” en centrífuga convencional (quince minutos a 2500 rpm) y se conservaron en frigorífico a temperatura de cuatro grados durante un periodo inferior a cinco días. Posteriormente fueron trasladadas en un contenedor isoterma en vehículo a motor, conservando siempre la posición vertical para evitar la precipitación de sustancias, llegando en un intervalo máximo de treinta minutos al Laboratorio de Elementos traza del Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

Las concentraciones de Selenio ($\mu\text{g/L}$) y de cadmio en suero fueron determinadas mediante espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica y corrección de fondo por efecto Zeeman en un espectrómetro Perkin Elmer AAnalyst 800.

Las determinaciones para cobre ($\mu\text{g/dL}$) y zinc ($\mu\text{g/dL}$) en suero se realizaron mediante espectrometría de absorción atómica de llama en un espectrómetro Perkin Elmer AAnalyst 200. Las concentraciones de Mercurio en sangre ($\mu\text{g/L}$) se midieron de forma directa en un Perkin Elmer SMS-100 basado en el método EPA 7473: descomposición

térmica, reducción catalítica, amalgama, desorción y espectrometría de absorción atómica. Se realizaron controles de calidad internos (Seronorm® trace elements) por cada serie de muestras, para testar la reproducibilidad y precisión de las medidas. Adicionalmente, el laboratorio formó parte de unos protocolos de asesoramiento de calidad externa organizados por la Universidad de Surrey, Guilford (Surrey, UK). Sus puntuaciones anuales fueron aceptables. Los límites de detección fueron de 0.2 µg/dL para los niveles de plomo en sangre y de 0.1 µg/L para los niveles de cadmio en sangre. El límite de detección para mercurio en sangre fue de 0.3 µg/L. A los pacientes con niveles de plomo, cadmio o mercurio en sangre inferiores al límite de detección se les imputó una cifra igual al límite de detección dividido por la raíz cuadrada de 2.

4.5 Evaluación cardiológica

El día de la visita al Hospital Puerta de Hierro, además de la anamnesis, se realizó un estudio cardiológico consistente en: un electrocardiograma de doce derivaciones y un ecocardiograma transtorácico. En el ECG se valoró: ritmo, frecuencia, onda P, complejo QRS, intervalos PR y QTc. Segmento ST y Onda T.

Los estudios con ultrasonidos se llevaron a cabo con un ecocardiógrafo IE33 de Philips de última generación. Mediante Modo M y eco 2D se realizaron las medidas convencionales de un estudio cardiológico básico como son: grosores del septo interventricular (SIV) y de la pared ventricular izquierda posterior (PPVI), diámetro telediastólico (DTDVI), diámetro telesistólico (DTSVI) y diámetro de aurícula izquierda (AI). La masa del ventrículo izquierdo (VI) se estimó según las medidas obtenidas previamente. La fracción de eyección de VI (FEVI) se calculó desde el plano apical cuatro-cámaras usando el método de Simpson. La señal Doppler mitral se recogió desde este mismo plano con el volumen de muestra de 4 mm localizado 1 mm por

encima del cierre de la válvula mitral. Aquellos pacientes con FEVI inferior o igual al 50% se etiquetaron tanto de disfunción sistólica como de miocardiopatía (MCP) avanzada de la FQ. Con respecto a la disfunción diastólica, los criterios a cumplir se establecieron en al menos dos de: relación E/A < 0.8 o > 2 ; tiempo de deceleración de onda E < 120 milisegundos (mseg) o > 220 mseg; valor promedio de relación E/e' > 15 .

Se amplió el estudio cardiológico básico mediante la determinación de los valores de deformación miocárdica (*strain* y *strain rate*) mediante la herramienta moderna de *speckle tracking*. Se realizó el análisis post-procesado (offline) de forma digital mediante el software TMQ Advanced del programa Qlab versión 7.0 (Philips Medical Systems). Para ello, se guardaron ampliados por zoom tres latidos consecutivos tanto en el plano basal eje corto, como en los longitudinales dos y cuatro cámaras, teniendo en cuenta la existencia de seis segmentos por cada plano. Se suprimió el X-Res para obtener un frame rate entre 60 - 90 y grabar 3 ciclos cardiacos consecutivos para enviar en formato dicom a speckle. Se registraron los tiempos: R - R, R a apertura aórtica y mitral y R a cierre aórtico y mitral, que se introdujeron en el programa Qlab para marcar los distintos momentos del ciclo cardiaco. Se trazaron dos líneas, una endocárdica y otra epicárdica, y se pulsó “calcular”. Se descartaron aquellas imágenes de insuficiente calidad que no fueron seguidas correctamente en todos sus puntos.

Para completar el estudio se realizó una resonancia magnética cardiaca (RMC) en aquellos individuos con disfunción ventricular sistólica o diastólica, así como en un subgrupo control de veinte pacientes con FQ y ausencia total de cardiopatía. La resonancia magnética se llevó a cabo con un equipo Philips Intera CV de 1,5 Teslas. La sincronización cardiaca se realizó con cuatro electrodos dispuestos en el hemitórax izquierdo anterior (vector eléctrico). Para determinar la masa ventricular izquierda se

realizó un grupo de secuencias de cine desde la base hasta el ápex del ventrículo izquierdo. Se adquirieron las imágenes de los planos estándar (tres ejes cortos, así como un cuatro, un dos y un tres cámaras). Para las imágenes de cine se usaron secuencias *steady-state free-precession* con sincronización cardíaca retrospectiva combinada con sistema *SENSE* (más de 25 fases por ciclo cardíaco; tiempo de repetición de 2,7 mseg; tiempo de eco 1,4 mseg; ángulo de giro de 60 grados) durante un tiempo de apnea teleinspiratoria de unos 5 segundos. La resolución espacial típica fue de 1,8 x 1,8 mm con un grosor de corte de 8 mm. Las imágenes de perfusión se hicieron empleando bolus intravenosos de 0,2 mmol/kg de Gd-DTPA (Magnevist, Bayer, Berlin, Alemania) con una tasa de inyección de 3 ml/seg seguida de un lavado de 20 ml de solución salina a la misma velocidad de infusión. Los planos empleados para el estudio de perfusión fueron los mismos que los tres ejes cortos para las secuencias de cine. El realce tardío se estudió unos 10 a 15 minutos tras el bolo de Gd-DTPA. Look-Locker sequence nos guió para encontrar el tiempo de inversión óptimo en las secuencias con realce tardío. Como grupo control se realizaron. Además se han realizado resonancias cardíacas a un grupo control matcheado por edad y sexo de hasta trece pacientes con FQ sin datos de disfunción ventricular de ningún tipo.

4. 6 Análisis estadístico

Tamaño de muestra: Aceptando un riesgo alfa de 0.05 para una precisión de 0.035 unidades porcentuales en un contraste bilateral para una proporción estimada de 0.05 obtenida de una muestra piloto de 40 casos, se precisa una muestra aleatoria poblacional de 120 sujetos, asumiendo que la población es de 600 sujetos.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis descriptivo de las variables iniciales para establecer las características generales de la muestra. Los resultados fueron presentados

empleando estadísticos de tendencia central y de dispersión: media, desviación típica y valores extremos para variables continuas; valor absoluto y proporciones para variables categóricas. Se empleó el test de Shapiro-Wilk para confirmar la hipótesis de normalidad. La comparación entre los dos grupos se realizó con el contraste t de Student para muestras independientes con distribución normal y la prueba de Mann-Whitney no paramétrica para variables continuas con rechazo de la normalidad. Los valores de strain se contrastaron mediante la prueba de ANOVA y las comparaciones múltiples post-hoc con el test de Tukey. La comparación entre dos proporciones en muestras independientes se estimó usando el test exacto de Fisher y el test de la χ^2 . La concordancia intra e interobservador para las medidas de strain y strain rate se estimó mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI), empleando un grupo de veinte individuos: diez pacientes con FQ escogidos de forma aleatorizada y diez controles sanos, matchados por edad y por sexo (los criterios de inclusión del grupo de sanos fueron la ausencia de antecedentes de enfermedad cardiopulmonar, así como un ECG y una exploración física normales). Las medidas de frecuencia (prevalencia) se estimaron mediante el cálculo de sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para la estimación del riesgo se empleó la razón de ventajas (OR) con los IC del 95%. Todas las pruebas se estimaron en contraste bilateral. Un valor bilateral de p inferior a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. El estudio de tendencia de strain se realizó mediante el test de Mantel-Haenszen, basado en las medianas obtenidas a partir de los valores strain del grupo control de sanos voluntarios. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 15.0.

5. RESULTADOS

5.1 La cardiopatía desarrollada de la Fibrosis Quística: descripción y hallazgos.

En nuestro estudio tuvimos acceso a un total de ocho pacientes con una forma avanzada de MCP; tres de ellos habían sido sometidos a trasplante cardiopulmonar en nuestro centro, y sus datos se analizaron de forma retrospectiva, y los otros cinco se detectaron en nuestro estudio prospectivo de prevalencia de MCP en adultos con FQ.

A continuación, describimos las características de estos pacientes y de su cardiopatía.

La edad media de estos pacientes era 31 ± 7 años: cinco de ellos eran varones y tres hembras. Disponíamos de información genética de seis de ellos: tres eran homocigotos para la mutación F508del y uno heterocigoto para la misma mutación; los otros dos tenían mutaciones menos frecuentes asociadas a la FQ (uno era homocigoto para G542X y el otro era homocigoto para S549R). Todos los pacientes tenían insuficiencia pancreática exocrina y un 62% de ellos fueron etiquetados como “receptores de altas dosis diarias de suplementos pancreáticos” (frente a 33% del resto de pacientes con FQ sin MCP; $p = 0.01$). El promedio del IMC fue de $19 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ (frente a $22 \pm 3 \text{ kg/m}^2$; $p = 0.01$) y un 75% de ellos tenía un $\text{IMC} < 20 \text{ kg/m}^2$ (frente a 25%; $p = 0.006$).

Desde el punto de vista de su neumopatía, el promedio de FEV_1 era de $45 \pm 16\%$ (frente a $60 \pm 22\%$; $p = 0.08$). Todos ellos tenían una colonización respiratoria crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (frente a 56% en el resto de pacientes; $p < 0.01$). Tres de ellos fueron receptores de trasplante cardiopulmonar tras haber sido estudiados (frente a 0 de 115 de los pacientes con FQ sin MCP; $p < 0.001$).

Con respecto a la clínica, siete de ellos tenían disnea en relación a su enfermedad pulmonar de base: cinco estaban en clase funcional III de la NYHA y dos en clase II; uno de ellos estaba asintomático. La media del NT-proBNP de este grupo fue de 819 ± 2287 (frente a 58 ± 46 ; $p < 0.01$). Todos los ECG mostraron un ritmo sinusal con intervalos PR y QTc dentro de los rangos de normalidad; dos de ellos tenían signos de crecimiento auricular izquierdo; dos tenían un trastorno de la conducción intraventricular y cinco mostraban una inversión asimétrica y poco profunda de la onda T en las derivaciones I, AVL, V5 y V6 (ver figura 5). Las placas de tórax (figuras 6 y 7) demostraron un índice cardiorácico aumentado en 2 de los 8 pacientes, así como ausencia de signos de congestión pulmonar y evidencia de un patrón intersticial fibroso asociado a bronquiectasias, concordante con la neumopatía de base en todos ellos .

La tabla 3 que se observa a continuación muestra la comparación entre las características de los pacientes con miocardiopatía con disfunción sistólica significativa y el resto de sujetos estudiados.

Tabla 3. Comparación de parámetros clínicos y cardiológicos entre FQ sin MCP y FQ con MCP.

	FQ con MCP (n=8)	FQ sin MCP (n=115)	p
Varones (%)	62.5 (5)	51 (59)	0.72
Edad (media±DT)	29±6	31±9	0.5
Diagnóstico tardío (%)	14 (1)	21 (24)	0.5
508del Homozigoto (%)	37.5% (3)	30% (35)	0.2
508del Heterozigoto(%)	12.5% (1)	35% (40)	0.4
I.Pancreática (%)	100 (8)	79 (91)	0.1
Altas dosis de EPS (%)	62.5 (5)	33 (38)	0.01
IMC(kg/m²)(media±DT)	19.3±3	22±3	0.01
IMC<20 (kg/m²) (%)	75 (6)	26 (30)	0.006
FEV₁% (media)	36.5±20	61±22	0.02
FEV₁< 40% (%)	62.5 (5)	22 (25)	0.4
Colonización (%)	100 (8)	93 (11)	0.02
Pseudomonas (%)	100 (8)	56 (64)	<0.001
Tx cardiopulmonar (%)	37.5 (3)	0 (0)	<0.001
DTDVI (media±DT)	61±6	44±5	<0.001
FEVI (media±DT)	37±10	65±6	<0.001
TEI (media±DT)	0.6±0.2	0.4±0.1	0.003
TAPSE (mm)(media±DT)	19.5±3	22±4	0.2
Disf. Diastólica (%)	37.5 (3)	6 (7)	0.02
FP en RMC (%)	37.5 * (3)	0† (0)	<0.001
Se <60 (%)	60 (5)	16 (18)	0.04

*I: insuficiencia; EPS: enzimas pancreáticas sustitutivas; DTDVI: diámetro telediastólico de VI; LVEF: FEVI: fracción de eyección de VI; Disf.: disfunción; FP: fibrosis parcheada; RMC: Resonancia magnética cardíaca; Se: Selenio. *: n=5; †: n=13.*

Los resultados de los valores principales de la analítica se muestran en la tabla 4 y aquellos relacionados con las vitaminas y elementos traza se definen en la tabla 5.

Disponíamos de niveles de Se en cinco de ellos. El promedio de Se en suero para este grupo era de 72 ± 18 mcg/L (frente a 72 ± 15 ng/L en FQ sin MCP) y aquellos que

tenían bajos niveles de Se (< 60 mcg/L) eran un 50% del grupo (frente a 18.7% de Se < 60 en FQ sin MCP; $p = 0.1$).

Pasando al estudio cardiológico, el promedio de DTDVI era de 61 ± 6 mm (frente a 44 ± 5 mm; $p < 0.001$), la media de FEVI era de $37 \pm 10\%$ (frente a $65 \pm 6\%$; $p < 0.001$) y 44% de ellos asociaban una insuficiencia mitral de grado al menos moderado sin otras valvulopatías significativas asociadas. Un 37.5% de ellos asociaba además disfunción diastólica (definida en material y métodos) (frente a 6%; $p = 0.02$). Los valores promedio de strain y strain rate longitudinal y circunferencial eran significativamente inferiores que el resto de pacientes con FQ ($p < 0.05$). Se completó el estudio cardiológico con RMC en los cinco pacientes con FQ y MCP del grupo prospectivo y se demostró un patrón miocárdico parcheado de realce tardío en tres de ellos (frente a ningún paciente del resto del grupo con FQ; $p < 0.01$). Para los otros dos pacientes de esos cinco, uno de ellos tenía una imagen de calidad subóptima por su enfermedad pulmonar e incapacidad de apnea (por lo que eran difíciles de evaluar los resultados) y el otro paciente no asociaba este patrón en su RMC. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre valores inferiores de FEVI con la presencia de este patrón de fibrosis en la RMC ($p = 0.05$), así como entre valores inferiores de strain longitudinal y fibrosis parcheada en la RMC ($p = 0.03$) (ver figuras 8 y 9).

En la anatomía patológica de los tres corazones explantados de los pacientes receptores de trasplante cardiopulmonar existía un patrón característico de fibrosis miocárdica multifocal, caracterizada por parches de colágeno laxo intercalados entre grupos de fibras cardíacas intactas, sin datos de inflamación asociados ni disrupción del tejido cardíaco sano circundante (figuras 10 y 11).

Tabla 4. Comparación de parámetros analíticos entre FQ sin MCP y FQ con MCP

	FQ con MCP (n=8) (media±DT)	FQ sin MCP (n=115) (media±DT)	p
Cr (mg/dl)	1 ± 0.3	0.9 ± 0.1	0.004
Urea (mg/dl)	35 ± 7	31 ± 8	<0.01
Ch T (mg/dl)	131 ± 10	162 ± 46	0.9
LDL (mg/dl)	72 ± 11	92 ± 36	0.7
HDL (mg/dl)	43 ± 6	51 ± 14	0.2
TG (mg/dl)	81 ± 27	100 ± 44	0.8
AST (U/L)	32 ± 11	25 ± 9	0.9
ALT (U/L)	34 ± 22	25 ± 13	0.5
GGT (U/L)	58 ± 38	27 ± 30	0.6
Hierro (mcg/dl)	60 ± 53	71 ± 35	0.8
Ferritina (ng/ml)	125 ± 111	82 ± 75	0.04
Transferrina (mg/dl)	283 ± 73	279 ± 51	1
Leu (celsx10³/ml)	9 ± 1.5	8 ± 3	0.06
Neu (%)	72 ± 2	63 ± 9	0.4
Lin (%)	18 ± 2	26 ± 8	0.3
Hb (g/dl)	14 ± 1	14 ± 2	0.2
PQ (celsx10³/ml)	311 ± 62	309 ± 103	0.7
TP (sec)	12 ± 2	11 ± 1	0.6
TTPA (sec)	31 ± 3	30 ± 3	0.6
B12 (pg/ml)	938 ± 560	704 ± 293	0.7
Folato (ng/dl)	12 ± 8	14 ± 7	0.4
TSH (mcU/ml)	3 ± 2	2 ± 1	0.07
Prealb (g/dl)	21 ± 3	23 ± 5	0.5
NTproBNP (pg/ml)	819±2287	58±46	<0.01
NTproBNP (pg/ml)*	75 (33, 429)	52 (25, 79)	<0.01
PCR (mg/dl)	5 ± 3	9 ± 10	0.05

Ch T: colesterol total; Leu: leucocitos; cels: células; PQ: plaquetas; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada; Prealb: prealbumina; PCR: proteína C reactiva. *: los valores se expresan en media (IQ1, IQ3).

Tabla 5. Comparación de parámetros nutricionales de FQ sin MCP y FQ con MCP

	FQ con MCP(n=8) (media±DT)	FQ sin MCP (n=115) (media±DT)	p
Vitamina A (mcg/ml)	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.6
VA/RBP	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.3	0.003
Vitamina E (mcg/ml)	9 ± 3	10 ± 0.4	0.4
VE/Ch	6 ± 1.4	6.5 ± 2	0.2
Vitamina D (ng/ml)	18 ± 5	26 ± 13	0.05
Selenio (mcg/L)	72 ± 18	72 ± 15	0.9
Cobre (mcg/dl)	117 ± 21	133 ± 39	0.1
Zinc (mcg/dl)	90 ± 9	86 ± 14	0.3
Mercurio (mcg/L)*	5.6 (0.5-1)	5.7 (3, 9)	1
Plomo (mcg/dl)*	0.6 (0.5-1)	0.8 (0.4, 1)	0.7

VA/RBP: vitamina A/proteína ligadora de Retinol; VE/Ch: vitamina E/Colesterol total.

*: los valores se expresan en mediana (IQ1, IQ3).

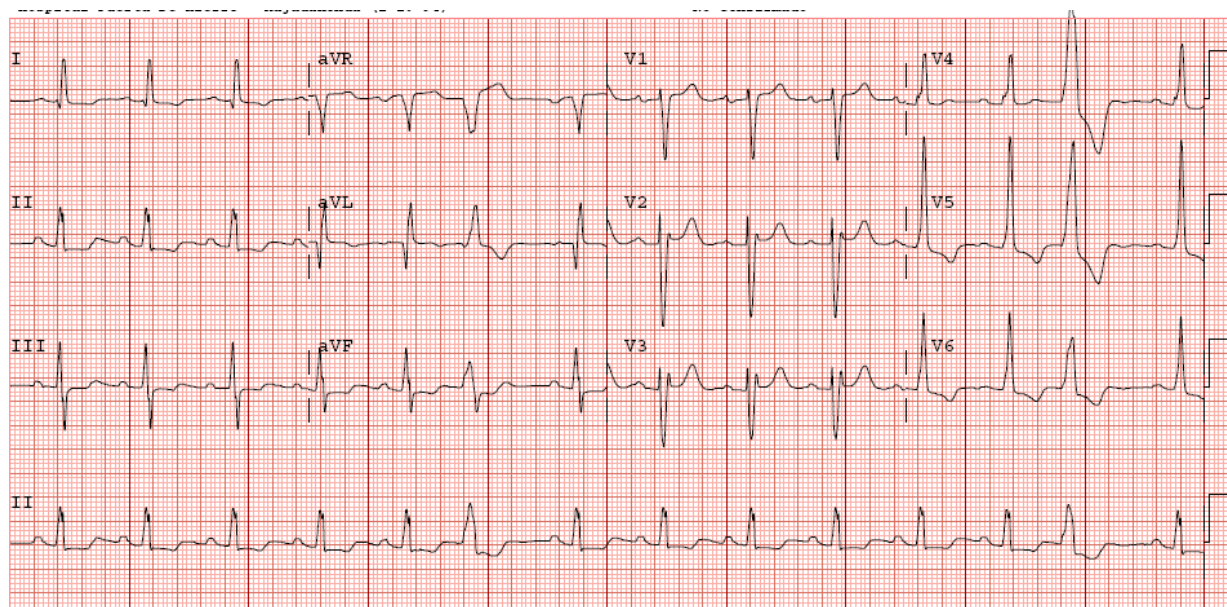
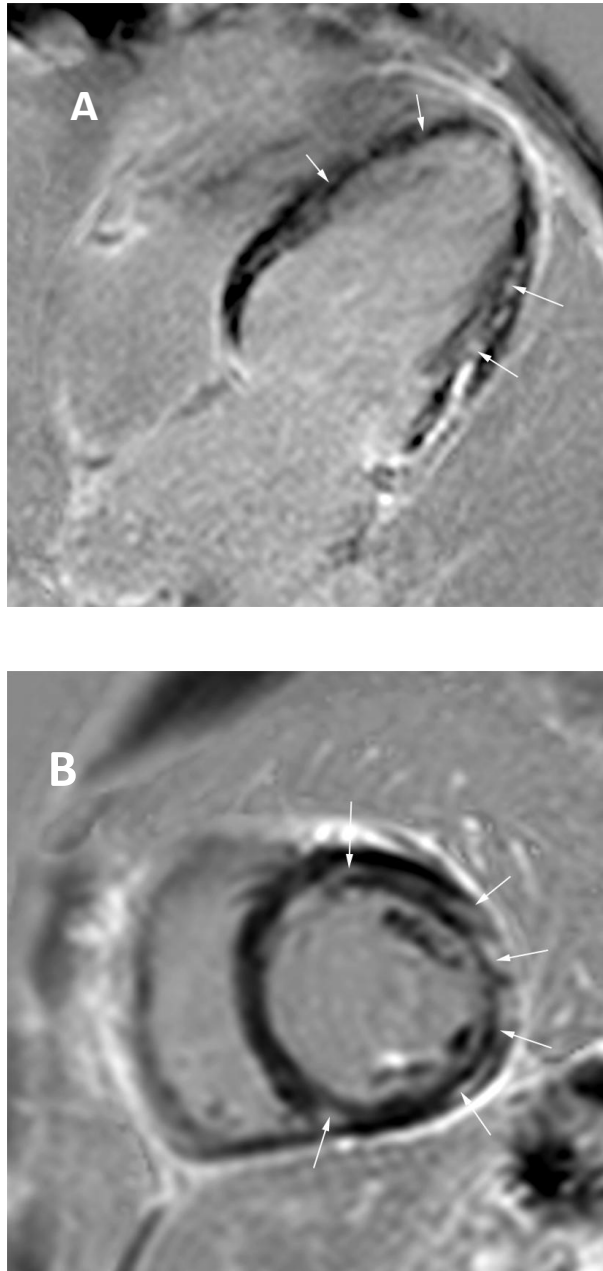


Figura 5. Imagen de un ECG de una paciente con FQ y MCP avanzada. Se objetiva un Ritmo Sinusal, eje normal y un trastorno de la conducción intraventricular con cambios inespecíficos de la repolarización. Dos extrasístoles ventriculares.



Figuras 6 y 7. Imágenes de Radiografías de tórax, antero-posterior y lateral en un paciente con FQ y MCP avanzada. Se muestra un índice cardiorácico normal y un patrón pulmonar intersticial de fibrosis y bronquiectasias.



Figuras 8 y 9. Realce miocárdico tardío tras inyección de Gadolinio en un paciente con FQ y MCP avanzada. Observamos dos secuencias PSIR (phase sensitive inversión recovery) en dos planos: A) eje largo cuatro cámaras; B) eje corto parasternal. Las flechas señalan los parches de realce tardío de Gadolinio, mostrando un patrón de fibrosis no transmural no subendocárdica en el miocardio.

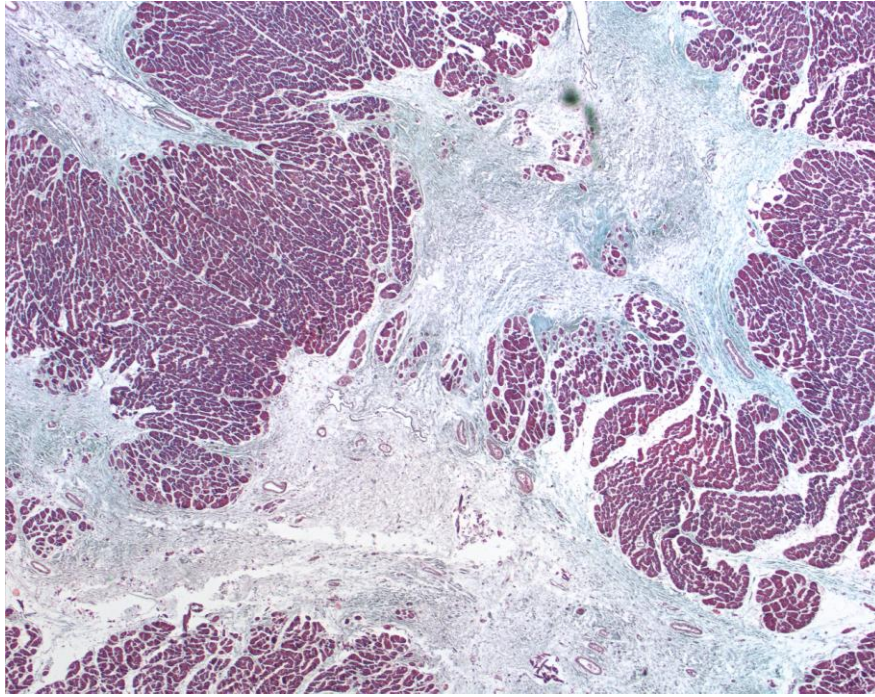


Fig. 10

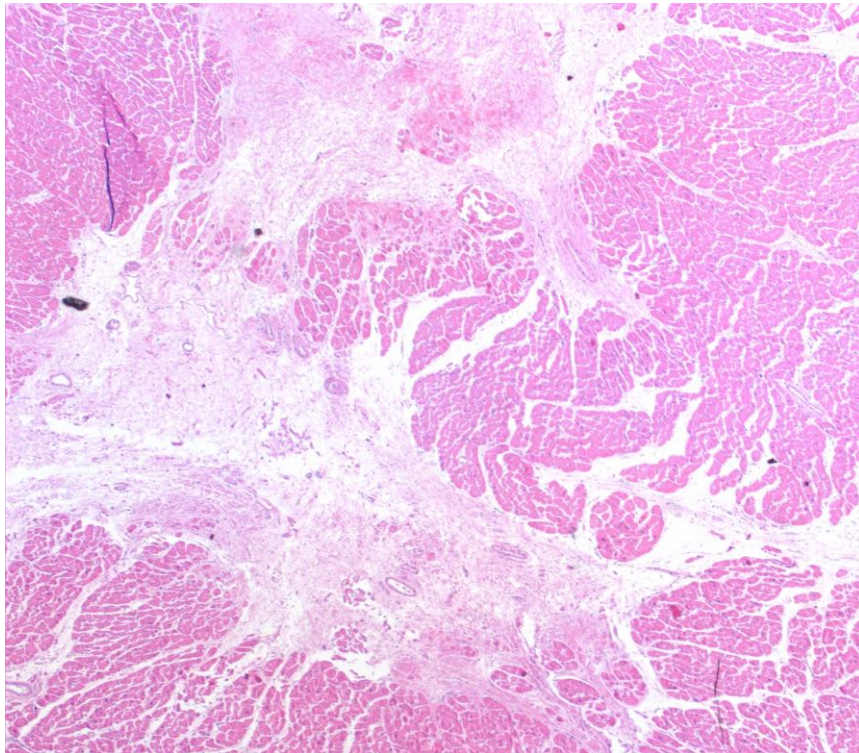


Fig. 11

Figuras 10 y 11 Imágenes de anatomía patológica de un paciente con FQ y MCP avanzada. Se objetiva una pérdida parcheada de fibras con sustitución por colágeno laxo. No se evidencian datos de inflamación ni de retracción del intersticio subyacente. Fig. 1: Tricrómico de Masson x50. Fig 2: HE x 250.

5.2 Estudio de prevalencia de cardiopatía en una población de adultos con FQ.

Partiendo de una cohorte inicial de 137 pacientes, realizamos este estudio en 120 de ellos. La razón principal para el abandono de 17 pacientes fue la negativa a la realización de alguna prueba de las necesarias para nuestro estudio, principalmente porque muchos de los pacientes con FQ realizan múltiples controles médicos y revisiones anuales, por lo que añadir otra visita más ya era para ellos una sobrecarga.

De este modo, estudiamos una muestra de 120 adultos con FQ y ausencia de cardiopatía conocida; 52% eran varones y su edad media era de 31 ± 9 años, con una edad media al diagnóstico inicial de 11 ± 14 años y una edad media de evolución de su enfermedad de 20 ± 9 años. Un 34% de los pacientes tenía algún familiar con FQ y un 17 % tenía algún familiar fallecido por FQ. Un 34% de la muestra era heterocigota para la mutación F508del y un 26% homocigota para la misma mutación, un 18% tenía otras mutaciones menos frecuentes asociadas a la FQ. Un 20% de la muestra carecía de estudio genético en el momento del estudio (ver figura 12).

Había un 80% con insuficiencia pancreática exocrina y un 21% eran diabéticos. Un 12% había padecido al menos un episodio de pancreatitis aguda a lo largo de su vida y un 39% tenía una afectación hepática ya conocida. Del total de la muestra, un 46 % estaba recibiendo suplementos orales de vitamina A, un 80% recibía de vitamina E y un 67 % tomaba suplementos polivitamínicos diarios.

El valor promedio de FEV₁% era de 60 ± 22 % y clasificados según la gravedad de su neumopatía había un 21% con obstrucción grave (FEV₁ < 40%); un 34% con obstrucción moderada (FEV₁ entre 41% y 64%) y un 38% con obstrucción leve (FEV₁ superior al 65%). El promedio de ingresos o tratamientos intravenosos por

exacerbaciones de su neumopatía de base en los últimos 12 meses era de 1 ± 1 . Un 92% de los pacientes asociaba una colonización crónica de la vía aérea; los microorganismos relacionados con ello eran *Pseudomonas aeruginosa* en un 58% de casos y *Staphylococcus aureus* en un 50% de casos. Un 53% de la muestra estaba recibiendo antibioterapia oral crónica y un 65% antibioterapia inhalada crónica.

Los valores promedio de los parámetros analíticos tanto de la bioquímica como del hemograma y de la coagulación estaban todos dentro de los rangos correspondientes de normalidad obtenidos de individuos sanos (ver tabla 6).

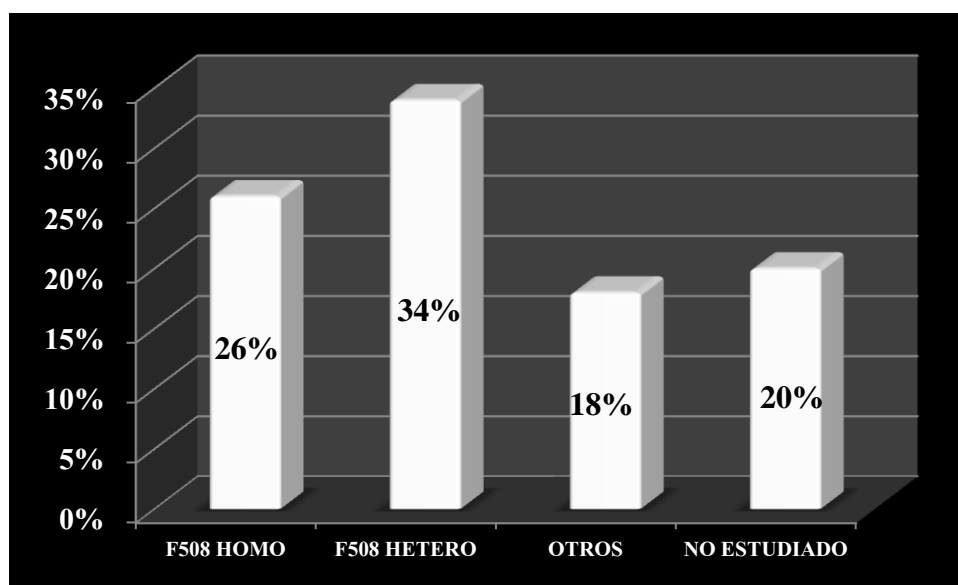
Los resultados del estudio ecocardiográfico están reflejados en la tabla 7. Encontramos 12 pacientes con disfunción ventricular izquierda de algún tipo (10%): 5 pacientes (4.2%) con disfunción sistólica y 9 pacientes (7.5%) con disfunción diastólica. Dos pacientes (1.7%) asociaban ambos tipos de disfunción (ver figura 13). Comparando subgrupos (FQ con disfunción sistólica, FQ con disfunción diastólica y FQ sin cardiopatía), se encontraron peculiaridades en el subgrupo de disfunción sistólica aislada, que describimos a continuación.

Comparación entre subgrupos: pacientes con disfunción sistólica aislada (tablas 8 y 9)

Del subgrupo de disfunción sistólica, un 62.5% eran varones ($p = 0.7$) y un 37.5% eran homocigotos para la mutación F508del ($p = 0.3$). El 100% de ellos tenía insuficiencia pancreática exocrina ($p = 0.1$); un 62.5% eran receptores de altas dosis diarias de suplementos pancreáticos ($p = 0.02$). Al compararlos con los otros dos subgrupos, existía un porcentaje mayor de ellos que estaba recibiendo diariamente complejos vitamínicos y suplementos nutricionales ($p = 0.05$ y $p = 0.02$ respectivamente) y un

75% tenía un IMC $< 20 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0.02$). Desde el punto de vista pulmonar un 63% tenía una FEV₁ $< 40\%$ ($p = 0.04$); un 100% de ellos tenía colonización crónica de la vía aérea ($p < 0.01$) y un 100% tenía de forma permanente *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos de esputo. No existían diferencias entre los subgrupos de FQ con disfunción diastólica aislada y FQ sin cardiopatía.

Figura 12. Gráfico de distribución genética en la muestra

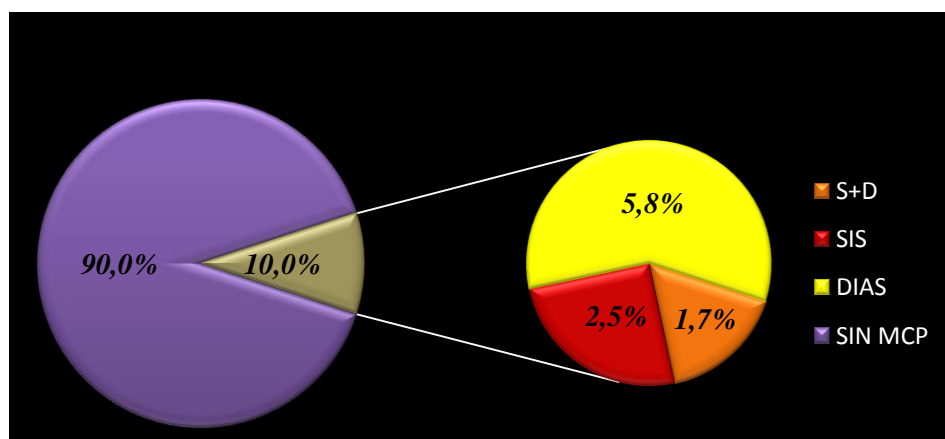


Homo: homocigoto; *HETERO*: heterocigoto; *OTROS*: otros genes relacionados con FQ.

Tabla 6. Valores promedio de analítica general de la muestra.

	MEDIA (± DT)	Valores normales
<i>n=120</i>		
Sodio (mEq/L)	137.5 (± 2.1)	136 - 146
Potasio (mEq/L)	4.4 (± 0.5)	3.5 – 5.1
Creatinina (mg/dl)	0.9 (± 0.1)	0.8 – 1.3
Urea (mg/dl)	32.1 (± 12.7)	17 - 43
Glucosa (mg/dl)	95.8 (± 21.0)	74 - 115
Ch total (mg/dl)	162.8 (± 45.7)	< 200
LDL-Ch (mg/dl)	93.9 (± 35.7)	< 160
HDL-Ch (mg/dl)	50.1 (± 14.0)	> 40
Triglicéridos (mg/dl)	101.7 (± 43.9)	< 150
GOT (UI/L)	25.4 (± 9.0)	< 35
GPT (UI/L)	26.9 (± 23.5)	< 45
GGT (UI/L)	27.4 (± 29.8)	< 55
FA (UI/L)	101.1 (± 34.5)	30 - 120
Hierro (mcg/dl)	71.5 (± 35.1)	70 -180
Ferritina (mcg/dl)	175 (± 45)	20 - 400
Transferrina (mcg/dl)	277 (± 51.0)	200 - 360
IST (%)	20.8 (± 10.9)	15 - 50
Actividad Prot. (%)	102.4 (± 12.0)	75 -120
TTPA (seg)	30.3 (± 3.3)	25 - 35
Hemoglobina (g/dl)	14.2 (± 1.5)	13 – 17.3
Hematocrito (%)	43.9 (± 3.7)	38.9 – 51.4
VCM (fl)	86.8 (± 5.7)	80 - 97
HCM (pg)	28.1 (± 2.2)	26 - 33
Leucocitos (10E3/mcl)	8.5 (± 3.0)	3.7 – 11.6
Neutrófilos(%)	63.3 (± 9.0)	41 - 74
Linfocitos (%)	25.9 (± 8.0)	18 - 48
Plaquetas (10E3/mcl)	308.1 (± 99.4)	125 - 350
TSH (mcUI/ml)	2.4 (± 1.2)	0.3 – 4.2
Vitamina D (ng/ml)	25.3 (± 13.1)	15 - 100
CK (UI/L)	104 (± 120.1)	< 171
NTproBNP (pg/ml)	144.5 (± 802.2)	0 - 125
PCR (mg/L)	9.0 (± 10.1)	0 - 5
Ceruloplasmina (mg/dl)	34 (± 9.1)	20 - 60

Figura 13. DISTRIBUCIÓN DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR EN LA MUESTRA



SIS: Sistólica; D: diastólica; S+D: sistólica y diastólica; MCP: miocardiopatía.

Tabla 7. Valores ecocardiográficos para la muestra general de pacientes con FQ

	MEDIA (\pm DT) n=120	Rango normal
Raíz aórtica (mm)	26.8 (\pm 3.6)	22 – 36
Dimensión AI(mm)	29.8 (\pm 4.3)	27 – 40
Septo IV (cm)	8.6 (\pm 1.8)	6 – 10
Masa VI (g)	133 (\pm 51.2)	66 – 200
DTDVI (mm)	44.3 (\pm 6.0)	39 – 55
PSAP (mm Hg)	29.2 (\pm 10.7)	< 35
Onda E (cm/seg)	82.2 (\pm 13.4)	40 – 100
E/A	1,3 (\pm 0.3)	0.8 – 2.0
TDE (mseg)	194 (\pm 35.4)	130 – 220
E/e'	6.1 (\pm 1.8)	< 15
TRIV (mseg)	62.6 (\pm 11.6)	50 – 100
TEI VI	0.5 (\pm 0.1)	< 0.5
FEVI (Simpson)	64 (\pm 7.9)	55 – 80
TAPSE(mm)	21.7 (\pm 4.2)	> 16
VCI (mm)	11.5 (\pm 3.1)	< 21
STRAIN CIRC	-19.4 (\pm 3.9)	> - 18
STRAIN RATE CIRC	-1.2 (\pm 0.4)	> - 1,0
STRAIN 4C	-20.3 (\pm 3.2)	> - 18
STRAIN RATE 4C	-1.3 (\pm 0.6)	> - 1,0
STRAIN 2C	-20.9 (\pm 3.5)	> - 18
STRAIN RATE 2C	-1.2 (\pm 0.3)	> - 1,0

AI: auricular izquierda; IV: interventricular; VI: ventrículo izquierdo; DTDVI: diámetro telediastólico de VI; PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar; TDE: tiempo de deceleración de la onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; TEI: índice de TEI; FEVI: fracción de eyección de VI; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo; VCI: vena cava inferior; CIRC: circumferencial; 4C: cuatro cámaras; 2C: dos cámaras. DT: desviación típica.

Tabla 8. Comparación de variables clínicas entre subgrupos

	A (n= 108)	B (n=7)	C (n=8)	p A-B	p A-C	p A-C
Varones (%)	50 (54)	43 (3)	62.5 (5)	ns	0.7	ns
Edad (media±DT)	31±9	38±11	29±6	0.1	0.1	0.2
508del Homozigotos	27% (29)	0% (0)	37.5% (3)	ns	0.3	ns
508del Heterozigotos	32% (34)	57% (4)	12% (1)	ns	0.1	ns
I. Pancreática (%)	81 (87)	57 (4)	100 (8)	ns	0.1	ns
Altas dosis de EPS (%)	33 (35)	14 (1)	62.5 (5)	0.02	0.02	ns
IMC (kg/m²)(media±DT)	22±3	23.5±2	19±3	0.5	0.05	0.02
IMC<20 (kg/m²) (%)	27 (29)	0 (0)	75 (6)	0.18	0.10	0.03
FEV1% (media)	61±23	62±13	37±20	1	0.02	0.1
FEV1< 40% (%)	23 (25)	0 (0)	63 (5)	0.03	ns	0.03
Colonización (%)	93.5 (100)	86 (7)	100 (8)	ns	<0.01	<0.01
Pseudomonas (%)	57 (61)	43 (3)	100 (8)	0.7	0.02	0.03
Se < 60 (%)	14 (15)	60 (4)	17.5 (1)	0.6	0.04	ns

A: FQ sin cardiopatía; B: FQ con disfunción diastólica; C: FQ con disfunción sistólica. I: insuficiencia; EPS: enzimas pancreáticas sustitutivas; Se <60: bajos niveles de Selenio.

Tabla 9. Comparación de valores ecocardiográficos entre subgrupos

	A (n= 108)	B (n=7)	C (n=8)	p A-B	p B-C	p A-C
DTDVI (media±DT)	44±5	44±5	61±6	1	<0.005	<0.005
FEVI (media±DT)	65±6	78±23	36±10	1	<0.005	<0.005
TEI (media±DT)	0.5±0.1	0.6±0.2	0.5±0.1	1	0.008	0.03
TAPSE (mm)(media±DT)	21±3	22±3	16±4	1	0.6	0.7
E (media±DT)	82±12	78±23	89±24	1	0.7	0.4
E/A (media±DT)	1.3±0.3	1.2±0.7	1.5±0.6	1	0.3	0.3
TDE (ms) (media±DT)	192±32	237±11	158±64	0.002	0.05	<0.005
E/E' (media±DT)	6±1	7±3	10±5	0.05	<0.005	0.04
TRIV (ms) (media±DT)	61±11	73±15	75±5	0.02	0.02	1

A: FQ sin cardiopatía; B: FQ con disfunción diastólica; C: FQ con disfunción sistólica. DTDVI: diámetro telediastólico de VI; FEVI: fracción de eyección de VI; TDE: tiempo de deceleración de la onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

5.3 Utilidad diagnóstica de las nuevas técnicas de strain y strain rate en pacientes con diagnóstico de FQ.

Las medias de los valores de ambos los strain y strain rate longitudinal y circunferencial para el grupo de los 120 pacientes con FQ estaban todas dentro del rango de normalidad. No obstante, al realizar un estudio comparativo con un grupo control de 21 individuos sanos macheados por edad y sexo, las medidas de deformación miocárdica eran significativamente menores para pacientes con FQ que para los controles, con valores mucho más bajos en pacientes con FQ y disfunción ventricular izquierda (ver tabla 10). En un análisis de subgrupos entre tres clases de pacientes con FQ (FQ sin cardiopatía, FQ con disfunción sistólica y FQ con disfunción diastólica) se vio una tendencia hacia el empeoramiento de los valores promedio de strain desde el grupo de los controles sanos hasta el grupo de los pacientes con FQ y disfunción sistólica (entre medias quedaban el grupo de FQ sin cardiopatía y el de FQ y disfunción diastólica, por este orden de mejor a peor perfil de strain). Los pacientes con FQ y disfunción sistólica tenían parámetros significativamente peores que los demás subgrupos. Utilizando el test de Mantel-Haenzel basándonos en la mediana de strain obtenida de los 21 pacientes sanos, objetivamos una tendencia lineal estadísticamente significativa que demostraba un empeoramiento de los valores promedio de strain desde el subgrupo de sanos (mejores parámetros) hacia el subgrupo de FQ con disfunción sistólica (tabla 11).

En un análisis pormenorizado se objetivó cómo el subgrupo que destaca de los demás en todas las comparaciones era el de los pacientes con FQ y disfunción sistólica, ya que en todos los estudios de deformación miocárdica mantenía siempre los peores valores (ver figuras 14 y 15). Se registraron diferencias mínimas en strain circunferencial entre

medidas del subgrupo de FQ sin MCP y FQ con disfunción diastólica (ver figura 14), así como entre medidas del subgrupo de sanos y FQ sin MCP para medias de strain longitudinal dos cámaras (figura 15).

Tabla10. Comparación de valores promedio de S y SR entre subgrupos

Valor	Control (n=21)	FQ sin cardiopatía (n=102)	FQ con cardiopatía (n=12)	p*	p**	p†
C S	-22.1 ± 3.8	-19.7 ± 3.8	-17.4 ± 5.5	0.04	0.003	0.03
C SR	-1.5 ± 0.4	-1.3 ± 3.8	-0.9 ± 0.3	0.04	0.003	0.004
4C S	-22.2 ± 2.9	-20.7 ± 2.8	-17.4 ± 5.2	0.09	0.001	<0.005
4C SR	-1.4 ± 0.3	-1.2 ± 0.3	-0.9 ± 0.3	0.28	0.001	<0.005
2C S	-22.9 ± 3.3	-21.4 ± 3.6	-15.8 ± 4.6	0.28	0.001	<0.005
2C SR	-1.3 ± 0.2	-1.3 ± 0.3	-0.9 ± 0.4	0.7	0.001	<0.005

C: circunferencial; 4C: cuatro cámaras; 2C: dos cámaras; S: strain; SR: strain rate; p*: valor p entre controles y FQ sin cardiopatía; p**: valor p entre controles y FQ con cardiopatía p.†: p valor p entre FQ sin cardiopatía y FQ con cardiopatía.

Tabla 11 . S y SR valores promedio y tendencia lineal

	CONTROL (n=21) media	FQ sin MCP (n=102) media	FQ y DD (n=7) media	FQ y DS (n=5) media	p
C - S	-22 ± 4	-20 ± 4	-19 ± 5	-15 ± 2	0.004
C - SR	-1.5 ± 0.4	-1.3 ± 0.3	-1.2 ± 0.2	-1.2 ± 0.4	0.004
4C - S	-22 ± 3	-21 ± 3	-19 ± 5	-15 ± 4	0.014
4C - SR	-1.4 ± 0.3	-1.2 ± 0.3	-1.2 ± 0.2	-0.7 ± 0.3	0.017
2C - S	-23 ± 3	-21 ± 3	-18 ± 1.5	-14 ± 5	0.009
2C - SR	-1.3 ± 0.2	-1.3 ± 0.3	-1.2 ± 0.1	-0.7 ± 0.3	0.021

Esta tabla ilustra la tendencia al empeoramiento de los valores de strain y strain rate desde los controles sanos hacia los pacientes con FQ y disfunción sistólica (controles: voluntarios sanos; MCP: miocardiopatía; DD: disfunción diastólica; DS: disfunción sistólica.

C: circunferencial; 4C: cuatro cámaras; 2C: dos cámaras. *: p: valor de tendencia medido con el test de Mantel-Haenzen.

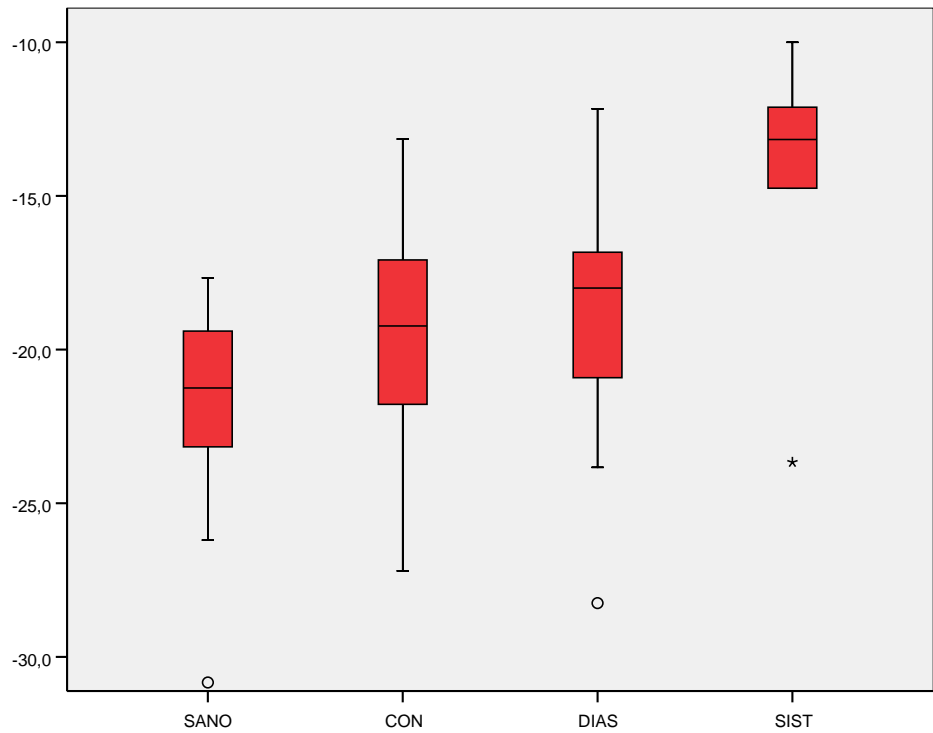


Figura 14. Gráfico de barras de distribución de STRAIN CIRCUNFERENCIAL. Comparativa entre grupos: SANO (Sin FQ); CON (FQ sin MCP); DIAS (FQ con disfunción diastólica); SIST (FQ con disfunción sistólica).

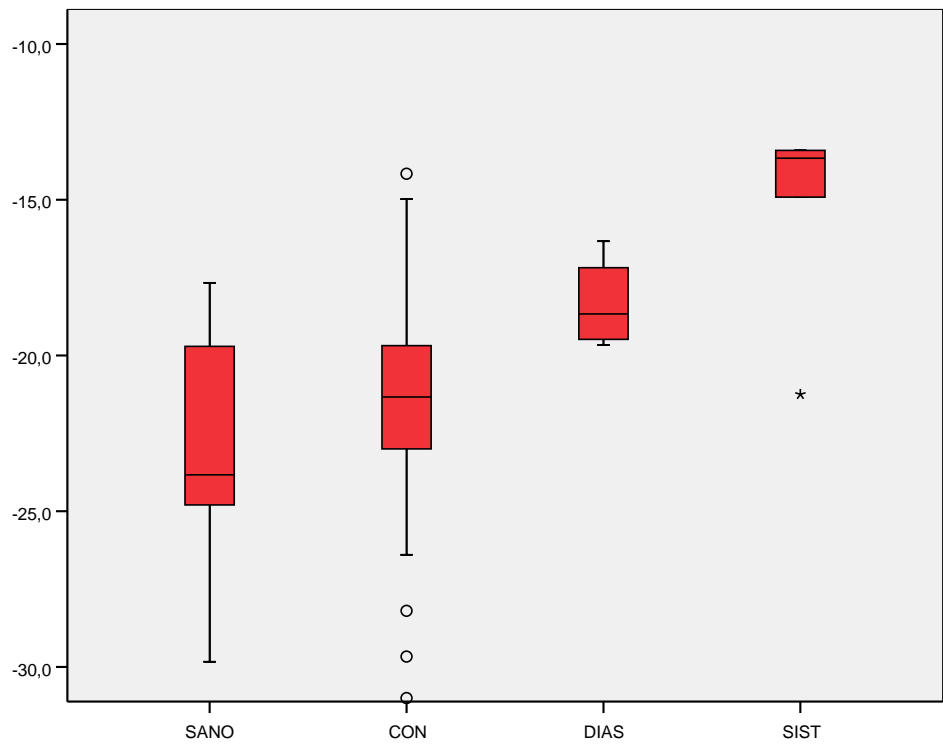


Figura 15. Gráfico de barras de distribución de STRAIN DOS CÁMARAS. Comparativa entre grupos: SANO (Sin FQ); CON (FQ sin MCP); DIAS (FQ con disfunción diastólica); SIST (FQ con disfunción sistólica).

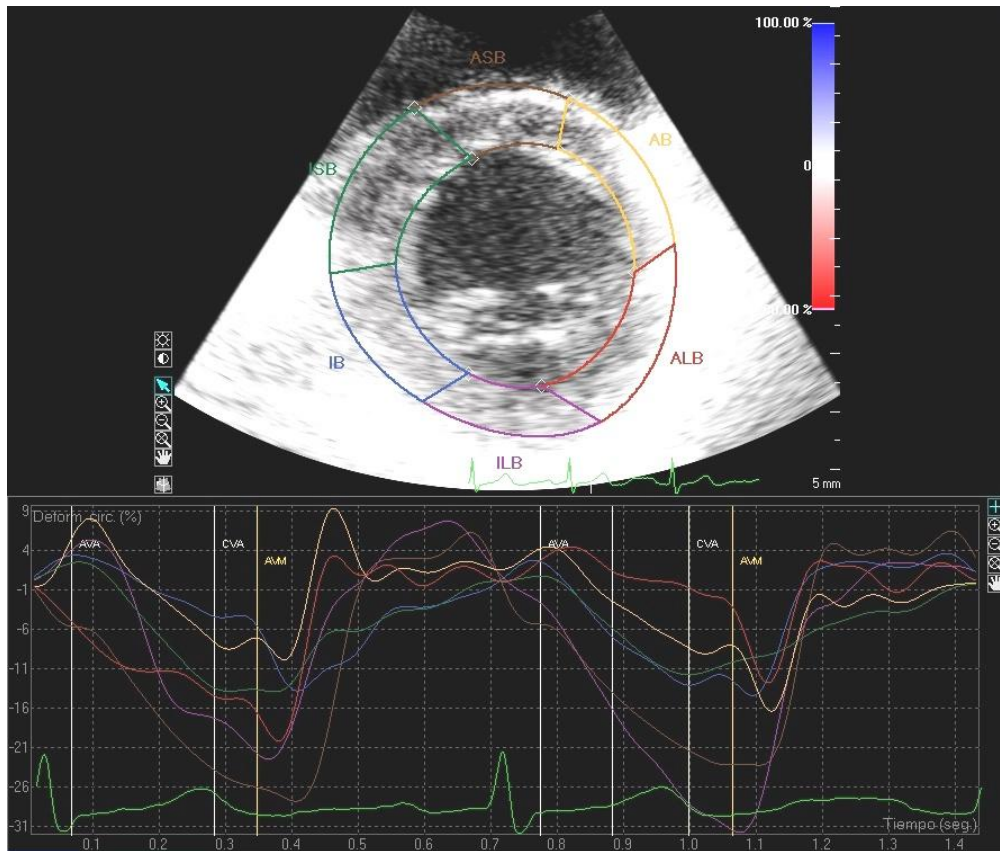


Figura 16 Estudio de strain circunferencial. Imagen de plano paraesternal eje corto empleada para estudio de valores de strain circunferencial de los distintos segmentos miocárdicos en un paciente de la muestra con FQ y disfunción VI. Los valores están reducidos.

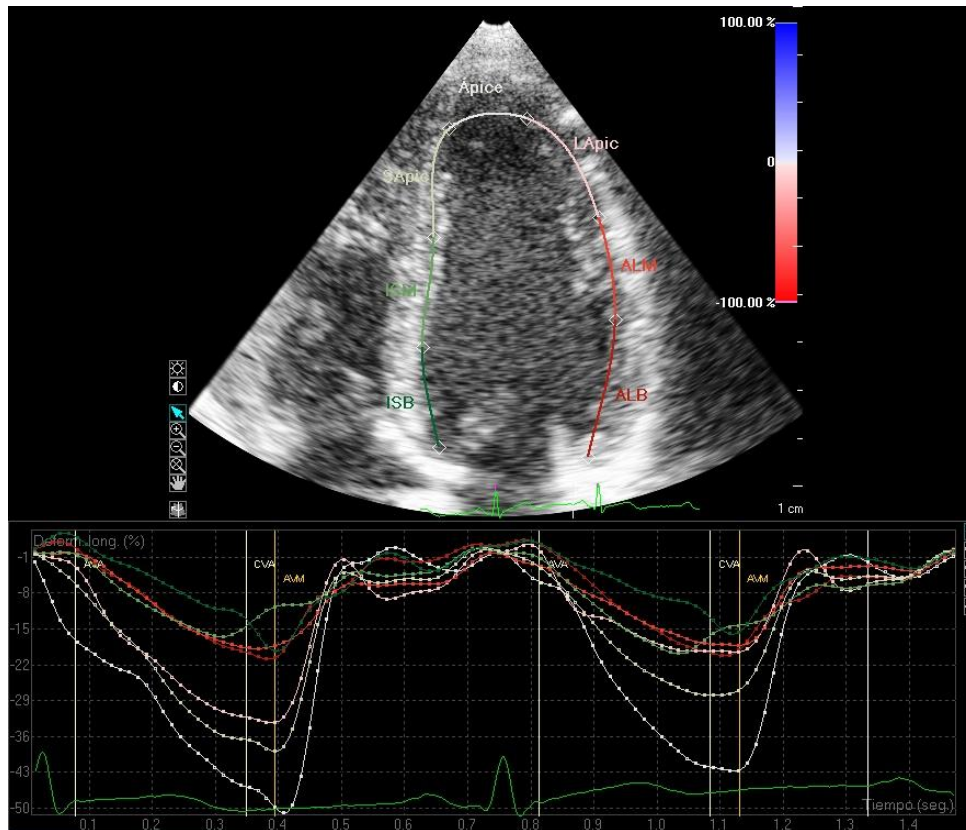


Figura 17. Estudio de strain longitudinal. Imagen de plano apical eje 4 cámaras empleada para estudio de valores de strain longitudinal de los distintos segmentos miocárdicos en un paciente de la muestra. Los valores están reducidos.

5.4 Estudio de reproducibilidad: CCI

Dado que el grado de reproducibilidad de las técnicas de deformación miocárdica (strain y strain rate) constituye una de las cuestiones actuales en el campo de la imagen cardíaca, se analizó la variabilidad de estas herramientas en nuestra Unidad de Imagen, en relación a los estudios llevados a cabo en este trabajo. Se completó el análisis entre dos investigadores, contando con las imágenes de 10 pacientes con FQ tomados de forma aleatorizada y 10 controles sanos. Los coeficientes de correlación intraclase intra e interobservador que se calcularon para los valores de strain longitudinal y circunferencial fueron de 0.8 - 0.9 ($p < 0.001$) (ver tabla 12).

	Coef. Correlación Intraclase (CCI)	p
	CCI (IC 95%)	
Strain CIRC INTER	0.70 (0.38 – 0.87)	<0.001
Strain CIRC INTRA	0.89 (0.64 – 0.97)	<0.001
Strain LONG INTER	0.71 (0.40 – 0.87)	<0.001
Strain LONG INTRA	0.84 (0.47 – 0.96)	<0.001

Tabla 12. Coeficientes de correlación intraclase (CCI); CIRC: circunferencial; LONG: longitudinal; INTER: interobservador; INTRA: intraobservador.

5.5 Cardiopatía y estudio nutricional en la fibrosis quística

VITAMINAS

Los valores promedio de la muestra general se detallan en la tabla 13. No encontramos correlaciones significativas entre vitaminas y los parámetros de función ventricular izquierda; sin embargo, con respecto a la vitamina E, el subgrupo con disfunción sistólica tenía una tendencia hacia valores medios más bajos que el resto de pacientes con FQ (7.8 ± 1.7 frente a 10.5 ± 3.6 ; $p = 0.09$). Al usar puntos de corte, encontramos que el subgrupo con disfunción diastólica tenía un porcentaje mayor de pacientes con valores bajos de vitamina D y del ratio vitamina E/Ch que el subgrupo de pacientes con FQ sin disfunción diastólica (vitamina D < 15: 37% frente a 16%; $p = 0.1$; vitamina E/Ch < 6: 71% frente a 45%; $p = 0.2$). El subgrupo de disfunción sistólica tenía un porcentaje mayor de pacientes con valores bajos de vitamina E y vitamina D que el resto de pacientes con FQ sin disfunción sistólica (vitamina E < 8: 60% frente a 27%; $p = 0.1$; vitamina D < 15: 40% frente a 17%; $p = 0.2$).

ELEMENTOS TRAZA

Los valores promedio de la muestra general se detallan en la tabla 14. La mediana de Cobre para todo el grupo de pacientes con FQ fue de 0.80 mcg/dl (IQR 0.48 -1.13) y un 80% de los pacientes tenían niveles de Cadmio inferiores al límite de detección (0.07 mcg/L). No encontramos correlaciones significativas entre FEVI y estos dos elementos traza. El valor promedio de Cobre fue de 131.8 ± 38 mcg/dl y no encontramos correlación con la FEVI, incluso encontrando valores inferiores de Cobre en los pacientes con cardiopatía avanzada (118 ± 18 mcg /dl frente a 133 ± 38 mcg/dl; $p > 0.05$). Cuando dividimos a todo el grupo de 120 pacientes en función de los niveles

de Mercurio según el punto de corte en 5.8 mcg/L, no encontramos ninguna asociación significativa. Esta ausencia de correlación la tuvimos también con el resto de puntos de corte de los demás elementos traza a excepción del Selenio. Sin embargo, encontramos una correlación significativamente positiva entre Mercurio y Selenio ($r = 0.31$; $p < 0.001$), así como entre Selenio y Zinc ($r = 0.33$; $p = 0.01$).

Para realizar el estudio de asociación entre Se y CMP, dividimos al grupo entero de pacientes con FQ en dos subgrupos: aquellos con niveles de Se bajos ($Se < 60$ mcg/L) y aquellos con Se normal ($Se > 60$ mcg/L). Encontramos que en el subgrupo de $Se < 60$ había un mayor porcentaje de pacientes con $IMC < 20$ kg/m², con valores bajos de strain y con disfunción sistólica. Los valores de NT-proBNP y los parámetros de función respiratoria (FEV₁%) eran significativamente inferiores en los pacientes con bajos niveles de Se que en aquellos con Se normal (tablas 15 y 16). La diferencia de medias de fracción de eyección de VI entre ambos subgrupos fue de 6.36 (IC 95%: 0.73 – 11.9; $p = 0.029$).

En la búsqueda de correlación entre Se y parámetros de contractilidad miocárdica (FEVI y strain), ajustamos a varios modelos no lineales, como corresponde a los prototipos de las enfermedades asociadas a déficits de elementos nutricionales. En este tipo de enfermedades carenciales, la aparición de la enfermedad se explica a partir de un punto de corte del elemento nutricional deficitario, en lugar de responder a una relación lineal con los valores absolutos de dicha sustancia. Sin encontrar ajustes que expliquen más del 10% de la variación de las dos variables independientes (Se y valores de contractilidad miocárdica) encontramos dos modelos (cuadrático e inverso) cuyas gráficas reflejan de manera interesante el fenómeno que nos interesa describir (figuras 18 y 19).

Tabla 13. Vitaminas: valores promedio de la muestra general.

	MEDIA (± DT)	Valores normales
	<i>n=120</i>	
Vitamina A (mcg/ml)	0.4 (± 0.2)	0.4 – 0.8
RBP (mg/dl)	3.6 (± 1.0)	3.5 – 7.5
Prealbúmina (mg/dl)	23.6 (± 5.5)	20 - 40
VitA/RBP (NE)	0.6 (± 0.3)	0.8 – 1.2
Vitamina E (mcg/ml)	10.4 (± 3.6)	8 - 21
VitE/Ch (NE)	6.4 (± 20)	6 - 12
Vitamina B12 (pg/ml)	714.6 (± 304.3)	197 - 866
Vitamina B9 (ng/ml)	13.6 (± 6.6)	3.1 – 17.5

Vit: Vitamina; RBP: proteína ligadora de retinol; Ch: Colesterol total.

Tabla14. Elementos traza: Valores promedio de la muestra general.

ELEMENTO TRAZA	MEDIA ± DT (n= 120)	RANGO
<i>COBRE (mcg/dl)</i>	131 ± 37	75 - 150
<i>ZINC (mcg/dl)</i>	87 ± 13.5	60 -150
<i>SELENIO (mcg/l)</i>	72 ± 14.5	60 -120
ELEMENTO TRAZA	MEDIANA (n=120)	RANGO
<i>PLOMO (mcg/dl)</i>	0.75	< 10
<i>MERCURIO (mcg/l)</i>	5.7	5.8

Tabla 15. Comparación entre subgrupos de Selenio normal y bajo

	Se > 60 (n=99)	Se < 60 (n=21)	p
Selenio (media ± DT)	77±10	48±7	<0.005
Varones (%)	50 (50)	52 (11)	1
Edad (media±DT)	32±9	29±21	0.2
508del Homozigoto	26(26)	24 (5)	0.4
508del Heterozigoto	36 (36)	24(5)	0.4
I. Pancreática(%)	79 (79)	86 (18)	0.3
Altas dosis de ESP(%)	32(32)	38(8)	0.6
IMC(kg/m²)(media±DT)	22±3	21±3	0.1
IMC<20 (kg/m²) (%)	24 (24)	48(10)	0.03
FEV₁% (media)	62±22	52±22	0.05
FEV₁< 40% (%)	19(19)	35 (7)	0.2
Colonización (%)	95 (95)	84 (17)	0.2
Pseudomonas (%)	61(61)	43 (9)	0.1

Se<60:subgrupo de bajo Se, Se >60: subgrupo de Se normal. I.: insuficiencia; ESP: enzimas sustitutivas pancreáticas.

Tabla 16. Comparativa de parámetros cardiacos entre subgrupos de Selenio

VALOR	Se > 60 (n = 99)	Se < 60 (n = 21)	p
NTproBNP (pg/ml)	57 ± 45	573 ± 1933	0.02
FEVI	65 ± 6	59 ± 12	0.03
DISF. SIST. (%)	2(2)	14.3 (3)	0.03
DISF. DIAST. (%)	6.1 (6)	14.3 (3)	0.2
FQ SIN CMP (%)	92 (91)	81 (17)	0.01
STRAIN 2C	-21.4 ± 3	-19.4 ± 5	0.02
STRAIN CIRC	-20 ± 4	-19 ± 5	0.5

Se <60: subgrupo de bajo Se; Se>60: subgrupo de Se normal. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo (VI); DISF.: disfunción; SIS.: sistólica; DIAS.: diastólica. 2C: dos cámaras.

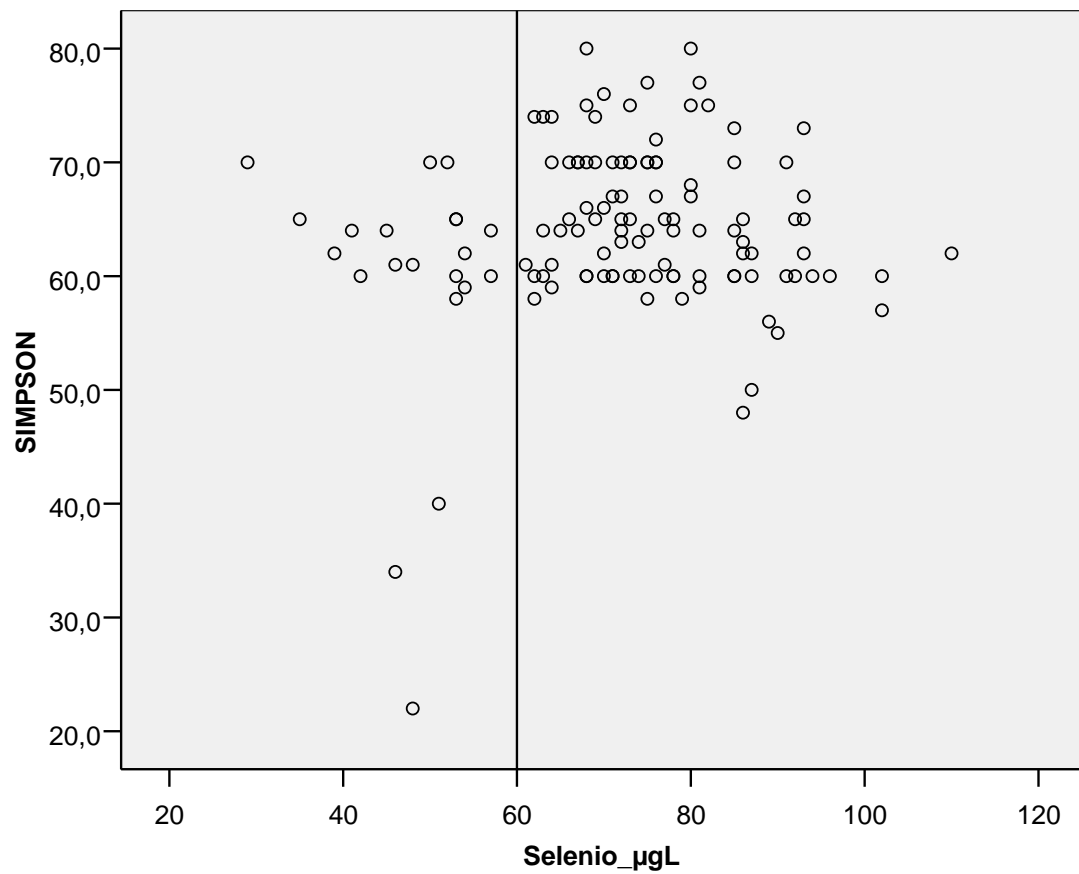


Figura 18. Gráfico de correlación Se – FEVI. Se muestra nube de dispersión de puntos con ausencia de correlación lineal entre valores de Se y de FEVI (Simpson). Se objetiva cómo sólo por debajo del punto de corte de Se 60 aparecen de forma exclusiva valores de FEVI extremadamente bajos.

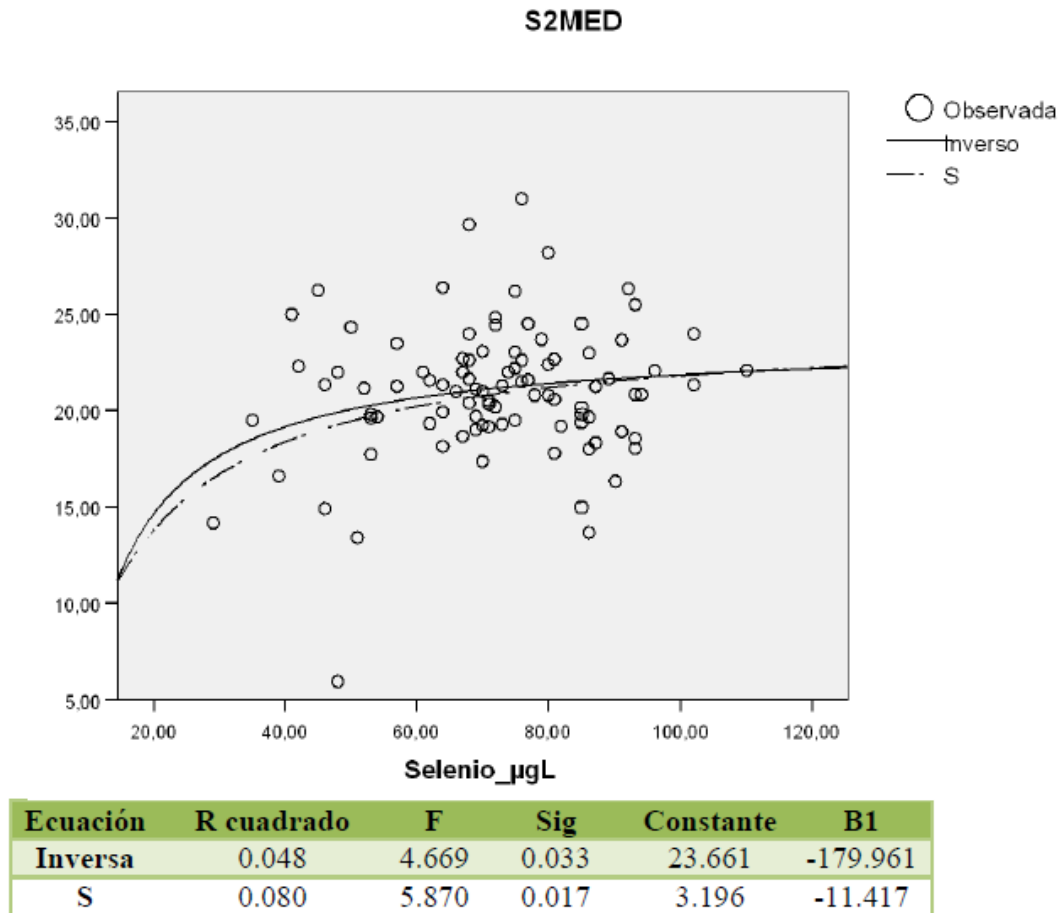


Figura 19. Modelos no lineales (inverso y S) de correlación entre Se y strain 2C (S2MED). Se objetiva cómo a partir del punto de Se 60 se estabilizan los valores de strain dentro de la normalidad, mientras que por debajo de Se 60 los valores de strain tienden a ser bajos e ir en disminución.

Ecuaciones: $INVERSA(y=b_0 + (b_1/t))$; $S(y=eE(b_0 + b_1/t))$. Donde $y = S2MED$; $b_0 =$ constante; $b_1 = B1$; $t =$ selenio.

6. DISCUSIÓN

Las complicaciones cardiacas asociadas clásicamente a la FQ hasta la actualidad han sido la disfunción ventricular derecha secundaria a la enfermedad pulmonar obstructiva en adultos y, en niños menores de tres años, la insuficiencia cardiaca aguda y la muerte súbita ⁴⁶. El primer autor que describió la cardiopatía asociada a la FQ con un característico patrón de fibrosis miocárdica parcheada fue Wissler en 1945 ³⁸. Después de él, numerosos autores desde 1973 han publicado series de autopsias de niños con FQ, describiendo una prevalencia muy variable, desde el 3 al 100%, del mismo patrón de fibrosis miocárdica parcheada, sin dar lugar a otras investigaciones para descifrar una posible causa ^{41; 42; 46; 47}.

Este hallazgo histológico no es exclusivo de la FQ, sino que ha sido descrito también en cardiopatías asociadas a malabsorción o déficit de Selenio, como las resecciones intestinales amplias, pancreatitis lipomatosa, periodos prolongados de nutrición parenteral total y, como máximo exponente, la enfermedad de Keshan ^{69 – 73; 78; 79}. Esta enfermedad fue una miocardiopatía endémica del noreste de China, que afectó fundamentalmente a población infantil y a mujeres en edad fértil. Los síntomas eran los asociados a fallo cardiaco agudo o a enfermedad cardiaca congestiva con empeoramiento clínico progresivo y muerte. Los hallazgos microscópicos de las necropsias eran los de un patrón característico de fibrosis miocárdica parcheada. La erradicación de la enfermedad con la introducción de suplementos diarios de Selenio en la dieta de esta población da soporte a la hipótesis de que el factor subyacente fundamental era el déficit de Selenio ^{68; 86}.

En nuestro estudio, realizado en adultos jóvenes con diagnóstico y tratamiento apropiado de la FQ según los estándares actuales, hemos encontrado un patrón de

fibrosis miocárdica multifocal en todos los corazones explantados de los pacientes receptores de trasplante cardio-pulmonar, indistinguible del descrito en niños con FQ y muerte súbita en los tiempos en que la enfermedad no recibía tratamiento apropiado. Este hallazgo, no descrito previamente, parece confirmar nuestra hipótesis para un origen carencial para la miocardiopatía de nuestros pacientes adultos con FQ. Con el diseño de este trabajo no podemos saber si la cardiopatía se había desarrollado ya en la primera infancia (como sucedía en la enfermedad de Keshan) o si progresa también en la adolescencia o vida adulta. Como veremos más adelante, el hecho puede tener importancia para la detección precoz, prevención y tratamiento de esta cardiopatía.

Otro hallazgo de gran interés que describimos por vez primera es la existencia de un patrón de realce tardío con Gadolinio de forma parcheada en la resonancia magnética de tres de los cinco pacientes de nuestra serie prospectiva de FQ con disfunción ventricular avanzada. Parece corresponder a los hallazgos de la histología, y en cualquier caso, el patrón no se asemeja al realce tardío habitual en casos de cardiopatía isquémica, enfermedades de depósito, miocardiopatía hipertrófica o miocarditis. La posibilidad de disponer de una herramienta no invasiva con especificidad elevada para el diagnóstico de esta cardiopatía en pacientes con FQ es una opción muy atractiva tanto para screening como para confirmación de este diagnóstico en grupos de riesgo.

Con respecto a las asociaciones de la cardiopatía con afectación de otros órganos en la FQ, en el subgrupo de FQ y MCP encontramos tanto una enfermedad pulmonar más grave como un peor estado nutricional, lo que de nuevo apunta al posible efecto causal de la malabsorción en este cuadro. En cuanto a la neumopatía, el hecho de que muchos casos hasta ahora descritos de FQ y MCP hayan ocurrido en niños menores de tres años, que no habían desarrollado aún una neumopatía grave, se explica porque actualmente la

esperanza de vida de los pacientes con FQ es mayor debido a los avances en el tratamiento de la enfermedad. Chipps encontró correlación entre el grado de afectación pulmonar y la presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda ⁴⁹ y Ambrosi especuló acerca de defectos de perfusión miocárdica en pacientes con FQ y disfunción ventricular izquierda en probable relación con déficits nutricionales, como por ejemplo déficit de Selenio o de vitamina E (sin embargo, no lo confirmó en su serie, ni promovió nuevos estudios para descifrarlo) ⁵¹.

Nosotros hemos detectado una prevalencia más alta de niveles bajos de Selenio en el grupo de pacientes con FQ y miocardiopatía que en el resto de pacientes de la serie sin MCP. La relación entre ambas entidades será objeto de comentario posterior.

Con respecto a la prevalencia de cardiopatía en pacientes con FQ, se han publicado varios estudios hasta ahora, muchos de ellos con el objetivo inicial de encontrar signos precoces de fallo cardiaco derecho para poder optimizar los tratamientos en estos individuos ^{30; 31; 34; 35; 37; 48; 52}. Como hallazgo ocasional se han descrito diversas prevalencias de disfunción ventricular izquierda, desde su ausencia ^{30; 31; 35; 48} hasta prevalencias en torno al 40% ^{34; 37}. Chipps, Ambrosi y Koelling estudiaron de forma específica la cardiopatía izquierda en pacientes adolescentes y adultos con FQ mediante ventriculografía isotópica, encontrando prevalencias de disfunción sistólica desde 0% ³⁶ hasta 30% ⁵¹ y 33% ⁴⁹. Descartaron la hipótesis de fallo izquierdo secundario a fallo derecho. Con respecto a la disfunción diastólica Koelling comparó su grupo de pacientes con FQ con un grupo de controles sanos y encontró un patrón de llenado alterado en todos los pacientes con FQ ³⁶.

En nuestro estudio la prevalencia de cardiopatía es de un 10%, con porcentajes de disfunciones sistólica y diastólica de un 4,2% y de un 7,5%, respectivamente. Este dato,

obtenido en una población adulta con 20 años de seguimiento bajo tratamiento apropiado de la enfermedad, es uno de los hallazgos principales de nuestro trabajo, y nos habla de una proporción significativa, en ningún modo excepcional, de pacientes con FQ afectados de cardiopatía. Dada la trascendencia de este hallazgo, tanto por su importancia pronóstica como por la eventual posibilidad de tratamiento para este cuadro, creemos que ello justifica tanto:

- a) La inclusión de este tipo de miocardiopatía dentro del espectro de manifestaciones de la enfermedad, como
- b) La realización de pruebas no invasivas para detección de miocardiopatía en pacientes con FQ.

Las diferencias en la prevalencia de enfermedad cardíaca entre los diversos estudios se pueden justificar por la diversidad de las técnicas de medida que se han empleado (algunas, como el eco en modo M o las técnicas isotópicas, han quedado en desuso dada su imprecisión), por la variedad de los rangos de edad de la población estudiada (con la presencia de niños y adolescentes en estudios anteriores en contra del nuestro actual donde tan sólo se estudian adultos), así como por el impacto de un mejor tratamiento para la FQ en los tiempos recientes, que ha aportado a esta población una mayor calidad de vida y un mejor pronóstico.

La ecocardiografía tiene un papel principal en la cuantificación de la función ventricular izquierda. La contractilidad miocárdica segmentaria ha sido tradicionalmente más compleja de definir de forma objetiva que la contractilidad global. Durante los últimos años, la modalidad de strain y strain rate en imagen bidimensional ha emergido como una técnica cuantitativa para estimar de forma adecuada y cuantificada la función sistólica y contractilidad de los ventrículos. Como no se basa en medidas de Doppler tisular, es una técnica independiente de la angulación. Los resultados son comparables a

aquellos basados en Doppler tisular, pero ofrecen una modalidad más manejable y mejor orientada a la clínica. Siempre y cuando la calidad de imagen sea adecuada, este método ofrece un asesoramiento cuantitativo sencillo y fiable de la función cardíaca. El strain y el strain rate se han propuesto y validado como herramientas de cribado de miocardiopatía subclínica en grupos de riesgo, como se ha probado en casos de amiloidosis, diabetes y ataxia de Friedreich ⁸⁷. Además, picos sistólicos de strain más bajos se han asociado con hipoquinesia o aquinesia en el ecocardiograma, que es útil para el manejo de la cardiopatía isquémica ⁸⁸. El estudio de la deformación miocárdica se puede emplear también para entender la función ventricular izquierda, para cuantificar disincronía y predecir la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca ⁸⁹. El método puede detectar fibrosis no-isquémica independientemente de los efectos de la motilidad regional secundarios a hipertrofia de pared en la cardiopatía hipertrófica ⁹⁰. Comparados con una población sana, se ha visto que los valores de strain y strain rate son más bajos en pacientes con FQ ⁸⁷. Sin embargo, la exclusividad de nuestro estudio recae en dos hechos: la correlación de niveles inferiores de strain y strain rate con valores más bajos de FEVI, así como el establecimiento de tres estadios diferentes de disfunción cardíaca en la FQ, todos significativamente diferentes de los valores obtenidos en controles sanos, basados en el estudio de tendencia lineal entre subgrupos. Además hemos podido encontrar valores inferiores de strain y strain rate 2C en los pacientes con niveles más bajos de Selenio.

La patogénesis de la deficiencia de Selenio como causa de miocardiopatía se justifica por sus propiedades biológicas; el Selenio es esencial para la actividad de enzimas con efectos antioxidantes, del mismo modo que el Zinc y la vitamina E. Los antioxidantes son responsables de prevenir los efectos secundarios de la oxidación celular por los

radicales libres; su déficit se asocia a daño orgánico, cáncer y envejecimiento ^{58; 60}. En la FQ existe un estado basal inflamatorio persistente debido a las frecuentes infecciones y a una colonización respiratoria crónica. Por ello, existe una intensa liberación de radicales libres de oxígeno con gran necesidad de actividad antioxidante, que no siempre se puede obtener del metabolismo endógeno ^{3; 7}.

Esto podría explicar la correlación positiva que hemos encontrado en nuestro estudio entre Se y Zn. También hemos visto un porcentaje mayor de pacientes con bajos niveles de vitaminas E y D en el subgrupo de pacientes con FQ y disfunción sistólica; sin embargo, la ausencia de otras correlaciones de las demás vitaminas estudiadas puede deberse al hecho que casi el total de los pacientes del estudio estaban recibiendo suplementos diarios de vitaminas.

No es la primera vez que se han descrito niveles bajos de Se en una población de pacientes con FQ. Castillo encontró una prevalencia del 25% de bajos niveles de Se en su serie de FQ ⁸⁰ y Dworkin encontró un 30% ⁸⁴.

La presencia de niveles bajos de Selenio constituyó un factor predisponente de un peor pronóstico, pero no fue el único elemento para desarrollar complicaciones durante la evolución de la enfermedad. En nuestro estudio existen 21 pacientes (17.5%) con bajos niveles de Selenio. Con respecto a la evaluación cardiológica encontramos que los niveles de Se bajos se asociaron con valores inferiores de FEVI y peores medias de strain longitudinal dos-cámaras. Existe una mayor prevalencia de pacientes con bajos niveles de Se en el subgrupo de FQ con MCP. Sin embargo, la correlación entre niveles bajos de selenio y presencia de cardiopatía no es absoluta: existen pacientes con niveles bajos de selenio sin cardiopatía apreciable, y algunos de los pacientes con cardiopatía tenían valores normales de selenio en el momento del estudio.

La prevalencia del 16% de bajos niveles de Se en pacientes con FQ sin MCP podría explicarse, teniendo en cuenta también los estudios de otros autores en este campo, por diversas razones: en primer lugar, el Selenio es un mero factor predisponente para un peor pronóstico, que precisa de otros factores (carencias vitamínicas o de otros nutrientes, edad menor, etc). Por otro lado, la variabilidad biológica en la determinación de niveles de selenio puede justificar “falsos diagnósticos” de carencia de selenio.

Por otro lado, la ausencia de bajos niveles de Se en tres de los ocho pacientes con FQ y MCP podría deberse a que en 2 de ellos el diagnóstico de la FQ fue tardío (en la edad adulta), lo que supone que durante todos los años de la infancia y adolescencia estos individuos han estado sometidos a las consecuencias de una malabsorción continua y silenciosa. Estos pacientes presentan niveles normales en el momento de nuestro estudio como reflejo del adecuado tratamiento de la malabsorción causada por la FQ a partir de su diagnóstico. La exposición a niveles bajos de selenio en los primeros años de la vida podría ser un elemento clave para el desarrollo de la miocardiopatía, hecho que es sugerido por la epidemiología del síndrome de Keshan, con incidencia máxima en niños.

En cualquier caso, el conjunto de datos de nuestro estudio es muy sugestivo de la importancia de los niveles bajos de selenio como factor causal o coadyuvante a la cardiopatía de la FQ. Dada la facilidad para aportar suplementos de este oligoelemento tanto por vía oral como parenteral, creemos que nuestros resultados justifican la detección sistemática de niveles de selenio en niños y adultos con fibrosis quística, y con mayor razón si presentan datos de disfunción cardíaca.

El siguiente paso, que actualmente estamos llevando a cabo, es el estudio de los efectos de la administración de selenio en pacientes con FQ y niveles bajos del mismo; es

preciso conocer su efecto tanto en los niveles séricos de este elemento, como su potencial acción sobre la cardiopatía de estos pacientes.

Limitaciones de este estudio

Partiendo de una cohorte inicial de 137 pacientes que firmaron consentimiento informado, realizamos este estudio con 120 pacientes. Puede argumentarse que este tamaño muestral es relativamente pequeño, especialmente cuando ha sido necesario dividirlo en subgrupos con diferentes características para comparación.

No obstante, teniendo en cuenta que tuvimos la colaboración de todos los grupos que trabajan con adultos afectados de FQ en nuestra comunidad, y la muestra es representativa del la totalidad de la población seguida en estas unidades, creemos que nuestra muestra ha sido “la mejor de las posibles”. De hecho, la práctica totalidad de estudios en esta materia se han realizado sobre grupos sensiblemente menores de pacientes afectados de esta enfermedad clasificada como “rara”. En cualquier caso, nuestros resultados adquirirán más firmeza si son confirmados en el futuro en series de pacientes con FQ de otros medios.

Algunos hechos que pueden restar calidad a los datos obtenidos:

Con respecto a la evaluación cardiaca, ha habido dos pacientes con disfunción diastólica que no han podido completar su estudio con RMC por su claustrofobia. Uno de los pacientes con disfunción sistólica y enfermedad pulmonar grave tuvo dificultades para realizar de forma óptima las pausas de apnea, por lo que la calidad de las imágenes de RMC es subóptima.

En el estudio de strain y strain rate se tuvo que realizar en muchos pacientes un análisis parcial del eje longitudinal dos cámaras por la falta de una buena calidad de imagen para la cara anterior del ventrículo izquierdo.

Los niveles de vitaminas A y E no reflejan con fidelidad la absorción “natural” de las mismas, dado que todos los pacientes de este estudio recibían suplementos de ambas de forma crónica.

Los niveles de selenio y otros elementos traza reflejan la situación puntual del paciente en el momento de extraerles la analítica. Dado que el diagnóstico y tratamiento de la FQ no siempre se realizó en la infancia, es posible que pacientes con niveles normales en el momento del estudio hayan padecido malabsorción y bajos niveles de selenio durante la infancia y adolescencia. De hecho, este fue el caso de dos pacientes con miocardiopatía con disfunción sistólica en nuestra serie.

7. CONCLUSIONES

1.- Este trabajo describe una forma de miocardiopatía que puede presentar disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo, con un patrón histológico y de resonancia magnética caracterizado por fibrosis miocárdica multifocal. Este patrón está descrito en niños con malabsorción grave (incluida la asociada a FQ) o carencia de selenio (enfermedad de Keshan), pero constituye una nueva entidad en el contexto de adultos con fibrosis quística en la actualidad.

2.- La prevalencia de cardiopatía en una serie extensa y actual de adultos con FQ es del 10%. Un 4.2% de los pacientes presentaban disfunción sistólica significativa, un 7.5% disfunción diastólica, y en un 1,7% se solaparon ambos tipos de disfunción.

3.- En comparación con los parámetros clásicos de función ventricular derivados del ecocardiograma, el estudio de deformación miocárdica mediante strain y strain rate es un método más sensible para detectar anomalías contráctiles en los pacientes con FQ. La alteración de estos valores se hace progresivamente mayor a medida que aparecen datos de disfunción diastólica y sistólica, por este orden.

4.- La presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en estos pacientes se asoció a formas más graves de la neumopatía y de la afectación digestiva y malabsorción causadas por la FQ en estos pacientes. Niveles de selenio inferiores a 60 µg/l se correlacionaron significativamente con la presencia de miocardiopatía, con fracción de eyección más reducida y parámetros de strain más bajos.

Corolario: La conjunción de los datos clínicos, analíticos, de pruebas de imagen y anatomopatológicos referidos nos permite afirmar que la miocardiopatía de los pacientes con FQ es una forma de la enfermedad de Keshan.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Oct 15;168(8):918-51.
- (2) Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007 Mar;29(3):522-6.
- (3) O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009 May 30;373(9678):1891-904.
- (4) Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989 Sep 8;245(4922):1073-80.
- (5) Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993 Jul 2;73(7):1251-4.
- (6) Denning GM, Anderson MP, Amara JF, Marshall J, Smith AE, Welsh MJ. Processing of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is temperature-sensitive. *Nature* 1992 Aug 27;358(6389):761-4.
- (7) Maiz L, Lamas A, Ruiz de Valbuena M, Suárez L. Infecciones Respiratorias: Fibrosis Quística. 435-450. 2009. Madrid, Villasante, C. Enfermedades respiratorias, 2ª edición. Ref Type: Generic

- (8) Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008 Aug;153(2):S4-S14.
- (9) De BK, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006 Jul;61(7):627-35.
- (10) Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003 Nov;9(6):498-503.
- (11) ANDERSEN DH, HODGES RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946 Jul;72:62-80.
- (12) Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 Sep;35(3):246-59.
- (13) Wilschanski M. Patterns of gastrointestinal disease associated with mutations of CFTR. *Curr Gastroenterol Rep* 2008 Jun;10(3):316-23.
- (14) Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care* 2010 Dec;33(12):2677-83.

- (15) McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest* 2006 Mar;129(3):706-11.
- (16) Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2003 Nov;9(6):492-7.
- (17) Doring G, Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M. Eradication of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2006 Mar;27(3):653.
- (18) Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krah A, Gielen J, Bartheimer H, et al. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005 Mar;4(1):41-8.
- (19) De BK, Malfroot A, Van SL, Lebecque P, Knoop C, Govan JR, et al. Epidemiology of Burkholderia cepacia complex colonisation in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004 Jun;23(6):851-6.
- (20) Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Oct 15;178(8):814-21.
- (21) Goss CH, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Rubinfeld GD, Ramsey BW. Association between Stenotrophomonas maltophilia and lung function in cystic fibrosis. *Thorax* 2004 Nov;59(11):955-9.

- (22) Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al.
Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Mar 15;167(6):828-34.
- (23) Flume PA, Mogayzel PJ, Jr., Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Aug 1;182(3):298-306.
- (24) Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al.
Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000 Oct;16(4):749-67.
- (25) Goldberg HJ, Deykin A. Advances in lung transplantation for patients who have cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007 Jun;28(2):445-57.
- (26) WIGLESWORTH FW. Fibrocystic disease of the pancreas. *Am J Med Sci* 1946 Sep;212(3):351-65.
- (27) Bright-Thomas RJ, Webb AK. The heart in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2002;95 Suppl 41:2-10.
- (28) Kucukosmanoglu O, Ozbarlas N, Gocmen A, Ozcelik U, Kiper N, Bilgic A.
Noninvasive cardiac evaluation of young patient with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr* 1998 Oct;40(4):571-8.
- (29) Saba TS, Foster J, Cockburn M, Cowan M, Peacock AJ. Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2002 Dec;20(6):1519-24.

- (30) Panidis IP, Ren JF, Holsclaw DS, Kotler MN, Mintz GS, Ross J. Cardiac function in patients with cystic fibrosis: evaluation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1985 Sep;6(3):701-6.
- (31) Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999 May;115(5):1321-8.
- (32) Jacobstein MD, Hirschfeld SS, Winnie G, Doershuk C, Liebman J. Ventricular interdependence in severe cystic fibrosis. A two-dimensional echocardiographic study. *Chest* 1981 Oct;80(4):399-404.
- (33) Allen HD, Taussig LM, Gaines JA, Sahn DJ, Goldberg SJ. Echocardiographic profiles of the long-term cardiac changes in cystic fibrosis. *Chest* 1979 Apr;75(4):428-33.
- (34) Hofmann H, Vogt L, Volkner E. [Quantitative two-dimensional echocardiography. Study results in patients with cystic fibrosis]. *Kinderarztl Prax* 1990 Oct;58(10):523-30.
- (35) Matthay RA, Berger HJ, Loke J, Dolan TF, Fagenholz SA, Gottschalk A, et al. Right and left ventricular performance in ambulatory young adults with cystic fibrosis. *Br Heart J* 1980 Apr;43(4):474-80.
- (36) Koelling TM, Dec GW, Ginns LC, Semigran MJ. Left ventricular diastolic function in patients with advanced cystic fibrosis. *Chest* 2003 May;123(5):1488-94.

- (37) Hirschfeld SS, Fleming DG, Doershuk C, Liebman J. Echocardiographic abnormalities in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1979 Mar;75(3):351-5.
- (38) Oliver MJ, Troncoso SA, Ramos EJ. [Massive myocardial necrosis and fibrosis in pancreatic cystic fibrosis]. *An Esp Pediatr* 1989 Dec;31(6):597-8.
- (39) Nezelof C, Bouvier R, Dijoud F. Multifocal myocardial necrosis: a distinctive cardiac lesion in cystic fibrosis, lipomatous pancreatic atrophy, and Keshan disease. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002 May;21(3):343-52.
- (40) Boivin MJ, Guillot F, Juvin AM, Gire R, Casasoprana A. [Myocardial fibrosis in cystic fibrosis. A new case report (author's transl)]. *Arch Fr Pediatr* 1982 Jan;39(1):27-9.
- (41) Oppenheimer EH, Esterly JR. Myocardial lesions in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Johns Hopkins Med J* 1973 Nov;133(5):252-61.
- (42) Herout V, Benesova D, Vavrova V, Vanicek H, Hrobonova V, Tycova V, et al. Cardiomyopathy and changes of skeletal muscles in cystic fibrosis. *Acta Univ Carol Med (Praha)* 1990;36(1-4):201-3.
- (43) Zimmermann A, Stocker F, Johr M, Torriani R, Chassot J, Weber JW. Cardiomyopathy in cystic fibrosis: lymphoedema of the heart with focal myocardial fibrosis. *Helv Paediatr Acta* 1982 May;37(2):183-92.
- (44) Gonzalez MP, Suarez L, Camarero C, Escobar H. [Myocardial fibrosis in 2 children with cystic fibrosis]. *An Esp Pediatr* 1987 Nov;27(5):382-4.

- (45) Wiebicke W, Artlich A, Gerling I. Myocardial fibrosis--a rare complication in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1993 Aug;152(8):694-6.
- (46) Zebrak J, Skuza B, Pogorzelski A, Ligarska R, Kopytko E, Pawlik J, et al. Partial CFTR genotyping and characterisation of cystic fibrosis patients with myocardial fibrosis and necrosis. *Clin Genet* 2000 Jan;57(1):56-60.
- (47) Nezelof C, LeSec G. Multifocal myocardial necrosis and fibrosis in pancreatic diseases of children. *Pediatrics* 1979 Mar;63(3):361-8.
- (48) Florea VG, Florea ND, Sharma R, Coats AJ, Gibson DG, Hodson ME, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest* 2000 Oct;118(4):1063-8.
- (49) Chipps BE, Alderson PO, Roland JM, Yang S, van AA, Martinez CR, et al. Noninvasive evaluation of ventricular function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979 Sep;95(3):379-84.
- (50) Naumenko Z, Nekliudova GV, Cherniak AV, Amelina EL, Kalmanova EN, Chuchalin AG. [Cardiorespiratory system in adult patients with mucoviscidosis]. *Ter Arkh* 2002;74(3):52-5.
- (51) Ambrosi P, Chazalettes JP, Viard L, Raynaud M, Faugere G, Noirclerc M, et al. [Left ventricular involvement in mucoviscidosis after 2 years of age]. *Arch Fr Pediatr* 1993 Oct;50(8):653-6.
- (52) Johnson GL, Kanga JF, Moffett CB, Noonan JA. Changes in left ventricular diastolic filling patterns by Doppler echocardiography in cystic fibrosis. *Chest* 1991 Mar;99(3):646-50.

- (53) Amirlak I, Al DW, Narchi H. Dilated cardiomyopathy secondary to nutritional rickets. *Ann Trop Paediatr* 2008 Sep;28(3):227-30.
- (54) Blanc P, Boussuges A. [Cardiac beriberi]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000 Apr;93(4):371-9.
- (55) Wong CK, Lau CP, Cheng CH, Leung WH, Freedman B. Hypocalcemic myocardial dysfunction: short- and long-term improvement with calcium replacement. *Am Heart J* 1990 Aug;120(2):381-6.
- (56) O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977 Oct 27;297(17):901-3.
- (57) Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Cunha MO. [The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children]. *J Pediatr (Rio J)* 2005 Sep;81(5):368-72.
- (58) Fraga CG. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol Aspects Med* 2005 Aug;26(4-5):235-44.
- (59) Li XZ. [An investigation of the nature and etiology of the myocardial changes in patients with acute Keshan disease (author's transl)]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 1981 Jun;9(2):104-8.
- (60) Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol Aspects Med* 2005 Aug;26(4-5):256-67.

- (61) Boosalis MG. The role of selenium in chronic disease. *Nutr Clin Pract* 2008 Apr;23(2):152-60.
- (62) Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Selenium and diabetes: more bad news for supplements. *Ann Intern Med* 2007 Aug 21;147(4):271-2.
- (63) Dunn BK, Richmond ES, Minasian LM, Ryan AM, Ford LG. A nutrient approach to prostate cancer prevention: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Nutr Cancer* 2010;62(7):896-918.
- (64) Mozaffarian D. Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: current evidence and unanswered questions. *Int J Environ Res Public Health* 2009 Jun;6(6):1894-916.
- (65) Munoz GM, Perez Menendez-Conde C, Bermejo VT. [Advances in the knowledge of the use of micronutrients in artificial nutrition]. *Nutr Hosp* 2011 Jan;26(1):37-47.
- (66) Sikora SK, Spady D, Prosser C, El-Matary W. Trace elements and vitamins at diagnosis in pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2011 Jun;50(6):488-92.
- (67) Yang GQ, Ge KY, Chen JS, Chen XS. Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. *World Rev Nutr Diet* 1988;55:98-152.
- (68) Liu Y, Chiba M, Inaba Y, Kondo M. [Keshan disease--a review from the aspect of history and etiology]. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2002 Jan;56(4):641-8.

- (69) Burke MP, Opeskin K. Fulminant heart failure due to selenium deficiency cardiomyopathy (Keshan disease). *Med Sci Law* 2002 Jan;42(1):10-3.
- (70) Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, Maynard EP, III, Ruskin JN, Wen Z, et al. An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med* 1981 May 14;304(20):1210-2.
- (71) Fleming CR, Lie JT, McCall JT, O'Brien JF, Baillie EE, Thistle JL. Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patient on home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1982 Sep;83(3):689-93.
- (72) Quercia RA, Korn S, O'Neill D, Dougherty JE, Ludwig M, Schweizer R, et al. Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patient receiving long-term home parenteral nutrition. *Clin Pharm* 1984 Sep;3(5):531-5.
- (73) Lockitch G, Taylor GP, Wong LT, Davidson AG, Dison PJ, Riddell D, et al. Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium deficiency in a Caucasian adolescent. *Am J Clin Nutr* 1990 Sep;52(3):572-7.
- (74) Matsusue S, Kashihara S, Tomonaga G. [Selenium deficiency and cardiomyopathy in a patient on long-term parenteral nutrition]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1987 Apr;88(4):483-8.
- (75) Reeves WC, Marcuard SP, Willis SE, Movahed A. Reversible cardiomyopathy due to selenium deficiency. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989 Nov;13(6):663-5.

- (76) Boldery R, Fielding G, Rafter T, Pascoe AL, Scalia GM. Nutritional deficiency of selenium secondary to weight loss (bariatric) surgery associated with life-threatening cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2007 Apr;16(2):123-6.
- (77) Foucaud P, Therond P, Marchand M, Brion F, Demelier JF, Navarro J. [Selenium and vitamin E in mucoviscidosis]. *Arch Fr Pediatr* 1988 Jun;45(6):383-6.
- (78) Yusuf SW, Rehman Q, Casscells W. Cardiomyopathy in association with selenium deficiency: a case report. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002 Jan;26(1):63-6.
- (79) Inoko M, Konishi T, Matsusue S, Kobashi Y. Midmural fibrosis of left ventricle due to selenium deficiency. *Circulation* 1998 Dec 8;98(23):2638-9.
- (80) Castillo R, Landon C, Eckhardt K, Morris V, Levander O, Lewiston N. Selenium and vitamin E status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1981 Oct;99(4):583-5.
- (81) Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Sep;4(9):1515-22.
- (82) Lipshultz SE. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1998 Oct 15;339(16):1153-5.
- (83) Wallach JD, Lan M, Yu WH, Gu BQ, Yu FT, Goddard RF. Common denominators in the etiology and pathology of visceral lesions of cystic fibrosis and Keshan disease. *Biol Trace Elem Res* 1990 Mar;24(3):189-205.

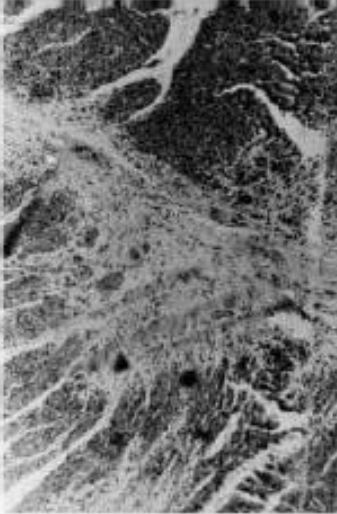
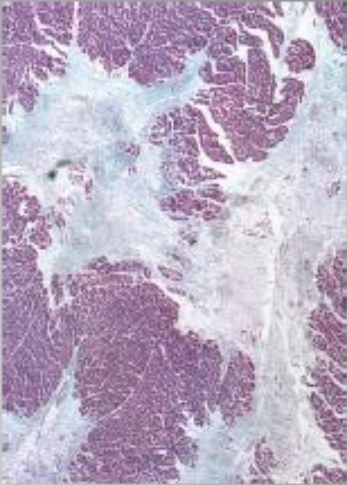
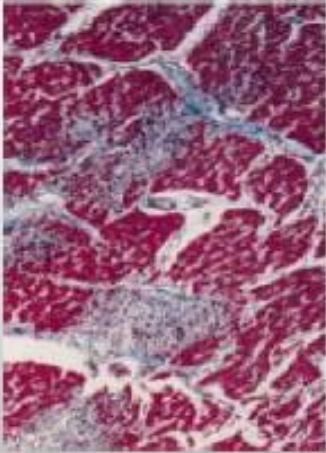
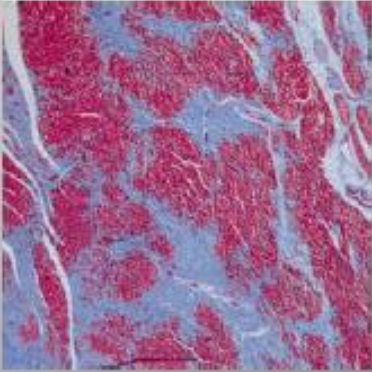
- (84) Dworkin B, Newman LJ, Berezin S, Rosenthal WS, Schwarz SM, Weiss L. Low blood selenium levels in patients with cystic fibrosis compared to controls and healthy adults. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987 Jan;11(1):38-41.
- (85) CLSI. Control of preanalytical variation in trace element determinations; approved guideline. 10-10-1997. Pennsylvania, CLSI document C38-A .

Ref Type: Generic

- (86) Li Y, Peng T, Yang Y, Niu C, Archard LC, Zhang H. High prevalence of enteroviral genomic sequences in myocardium from cases of endemic cardiomyopathy (Keshan disease) in China. Heart 2000 Jun;83(6):696-701.
- (87) Labombarda F, Pellissier A, Ellafi M, Creveuil C, Ribault V, Laurans M, et al. Myocardial strain assessment in cystic fibrosis. J Am Soc Echocardiogr 2011 Sep;24(9):1037-45.
- (88) Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. J Am Soc Echocardiogr 2004 Oct;17(10):1021-9.
- (89) Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. J Am Soc Echocardiogr 2007 Mar;20(3):234-43.
- (90) Popovic ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamarasaram M, et al. Association between regional ventricular function and

myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr 2008 Dec;21(12):1299-305.

ANEXO 1. TABLA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA COMPARADA

ANATOMÍA PATOLÓGICA COMPARADA		<p>Parque de Fibrosis miocárdica (gris claro) en autopsia de niño con FQ fallecido por muerte súbita. Copia en blanco y negro de Hematoxilina Eosina.</p>		<p>Fibrosis miocárdica (azul) en un caso de FQ y cardiopatía sometido a Tx cardiopulmonar en nuestro centro. Tricromico de Masson.</p>
		<p>Fibrosis miocárdica parcheada (azul) en enfermedad de Keshan. Tricromico de Masson.</p>		<p>Fibrosis miocárdica (azul) en un caso de enfermedad de Crohn y déficit de Selenio. Tricromico de Masson.</p>